

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ÉVOLUTION ET REMÉDIATION DES DÉFICITS COGNITIFS EN
SCHIZOPHRÉNIE

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
AUDREY BENOIT

JUIN 2017

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

J'aimerais d'abord remercier mes directeurs de thèse, Martin et Louis. Je vous remercie tous les deux de m'avoir fait confiance et de m'avoir épaulé durant mon doctorat. Louis, on a appris à se connaître durant ces 6 années, et je suis choyée d'avoir pu côtoyer un grand chercheur et son laboratoire tout aussi grand, mais surtout accueillant. Ton équipe est dynamique et ultra motivée, je ne suis pas surprise que vous ayez autant de succès et que plusieurs de tes anciens restent ou reviennent. Martin, on se connaît depuis maintenant plus de 10 ans (still wondering where's my gold watch), je n'en reviens toujours pas, et ça fait aussi du labo ma plus longue relation professionnelle à vie. J'ai évolué sur plusieurs plans pendant toutes ces années, et tu as su adapter ton encadrement à mon parcours. Tu es un directeur «who always had my back», peu importe les revirements de situations, tu as une habileté incomparable à trouver des solutions à absolument n'importe quel problème. Il n'y a pas de cul-de-sac pour Martin Lepage. Notre trio était la combinaison parfaite pour un doctorat qui avance à un rythme constant et sans complications. Si on parlait d'autre chose que d'un doctorat, ça ne serait pas un compliment, mais pour un doctorat c'est le déroulement idéal et j'en suis extrêmement reconnaissante.

Je tiens aussi à remercier les divers organismes qui m'ont offert un support financier durant mon doctorat : IRSC, FRQS et NeuroQAM.

J'aimerais aussi remercier tous mes collègues de labo du Douglas et de l'IUGM. La gang de l'IUGM et de PERFORM si accueillante, particulièrement Laurence, Maxime et Florence. La gang du Douglas, particulièrement Synthia, Cindy, Geneviève, Lisa et Mathieu. Aucune des études de ma thèse n'aurait pu être possible sans l'équipe de la clinique PEPP qui est responsable du suivi des patients et celle du

Programme des psychoses qui a participé à la réalisation de la thérapie de remédiation cognitive, particulièrement Amin, Liz et Terry. Encore plus importants ont été les patients qui nous ont fait confiance, qui ont généreusement donné de leur temps pour nos études alors qu'ils doivent composer avec un trouble de santé mentale sévère et qui ne retirent pas souvent de bénéfices direct ou immédiat de nos recherches.

Finalement, j'aimerais remercier ma famille et mes amis qui se sont ennuyés de moi souvent durant ces 7 années, et qui m'ont permis de me changer les idées quand j'en avais besoin.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-------------|
| <u>LISTE DES FIGURES</u> | <u>VIII</u> |
| <u>LISTE DES TABLEAUX</u> | <u>IX</u> |
| <u>LISTE DES ABBRÉVIATIONS</u> | <u>X</u> |
| <u>RÉSUMÉ</u> | <u>1</u> |
| <u>INTRODUCTION GÉNÉRALE</u> | <u>1</u> |
| <u>CHAPITRE I : CADRE THÉORIQUE</u> | <u>10</u> |
| 1.1 MÉTHODES D'ÉVALUATION COGNITIVE DE RECHERCHE EN SCHIZOPHRÉNIE | 10 |
| 1.1.1 Objectif et hypothèses de la première étude | 13 |
| 1.2 DÉFICITS COGNITIFS ET RÉMISSION EN SCHIZOPHRÉNIE | 15 |
| 1.2.2 Objectif et hypothèses de la deuxième étude | 17 |
| 1.3 RÉHABILITATION COGNITIVE EN SCHIZOPHRÉNIE | 18 |
| 1.3.3 Interventions psychosociales ou comportementales pour les déficits cognitifs en schizophrénie | 19 |
| 1.3.4 Thérapie de remédiation cognitive et insight | 22 |
| 1.3.5 Objectif et hypothèses de la troisième étude | 25 |
| <u>CHAPITRE II : CARACTÉRISATION DES DÉFICITS COGNITIFS À L'AIDE DE LA BATTERIE DE RECHERCHE COGSTATE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UN PREMIER ÉPISODE DE PSYCHOSE</u> | <u>27</u> |
| 2.1 ABSTRACT | 29 |
| 2.3 METHODS | 31 |
| 2.4 RESULTS | 35 |
| 2.5 DISCUSSION | 37 |
| <u>CHAPITRE III : SUIVI DE LA PERFORMANCE MNÉSIQUE SUR 12 MOIS EN LIEN AVEC L'ATTEINTE DE LA RÉMISSION SYMPTOMATIQUE LORS D'UN PREMIER ÉPISODE DE PSYCHOSE</u> | <u>53</u> |
| 3.1 PRÉAMBULE | 54 |

| | | |
|-----|-----------------------|----|
| 3.2 | ABSTRACT | 56 |
| 3.3 | INTRODUCTION | 58 |
| 3.4 | MATERIALS AND METHODS | 60 |
| 3.5 | RESULTS | 63 |
| 3.6 | DISCUSSION | 65 |
| 3.7 | REFERENCES | 70 |

CHAPITRE IV : IMPACT DE L'AUTOCRITIQUE COGNITIVE (OU INSIGHT COGNITIF) SUR LA RÉPONSE À UNE THÉRAPIE DE REMÉDIATION COGNITIVE EN SCHIZOPHRÉNIE

| | | |
|-----|--------------|----|
| 4.1 | PRÉAMBULE | 81 |
| 4.2 | ABSTRACT | 84 |
| 4.3 | INTRODUCTION | 85 |
| 4.4 | METHODS | 87 |
| 4.5 | RESULTS | 91 |
| 4.6 | DISCUSSION | 92 |
| 4.7 | REFERENCES | 96 |

CHAPITRE V : DISCUSSION GÉNÉRALE

| | | |
|-------|---|-----|
| 5.1 | SYNTHÈSE DES RÉSULTATS | 107 |
| 5.1.1 | Première étude : Caractérisation des déficits cognitifs à l'aide de la batterie de recherche CogState chez des patients présentant un premier épisode de psychose | 107 |
| 5.1.2 | Deuxième étude : Suivi de la performance mnésique sur 12 mois en lien avec l'atteinte de la rémission symptomatique lors d'un premier épisode de psychose | 110 |
| 5.1.3 | Troisième étude : Impact de l'insight cognitif sur la réponse à une thérapie de remédiation cognitive en schizophrénie | 113 |
| 5.2 | LIMITES | 115 |
| 5.3 | APPORTS DE LA THÈSE ET IMPLICATIONS CLINIQUES | 118 |
| 5.4 | PERSPECTIVES FUTURES | 120 |

CONCLUSION

RÉFÉRENCES

| | |
|--------------------|------------|
| <u>APPENDICE A</u> | <u>144</u> |
| <u>APPENDICE B</u> | <u>146</u> |
| <u>APPENDICE C</u> | <u>157</u> |
| <u>APPENDICE D</u> | <u>159</u> |

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE II

| | |
|---|----|
| Figure 1 - Cognitive performance of patients on the pencil and paper battery and the CSRB | 52 |
|---|----|

CHAPITRE III

| | |
|--|----|
| Figure 1 - Verbal memory performance at first assessment and at follow-up in non-remitted and remitted patients..... | 79 |
|--|----|

CHAPITRE IV

| | |
|---|-----|
| Figure 1 - Partial correlations between baseline insight levels and improvement in cognition after CRT..... | 103 |
|---|-----|

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE II

| | |
|---|----|
| Table 1 - Demographic and clinical variables..... | 46 |
| Table 2 - Batteries and tests descriptions..... | 47 |
| Table 3 - Z-scores for individual neurocognitive tests..... | 50 |

CHAPITRE III

| | |
|---|----|
| Table 1 - Demographics, cognitive, and clinical characteristics of non-remitted and remitted patients | 76 |
| Table 2 - Types of medication for remitted and non-remitted patients at first and month 12 symptom assessments | 77 |
| Table 3 - Memory performance and clinical characteristics at time of testing in non-remitted and remitted patients..... | 78 |

CHAPITRE IV

| | |
|--|-----|
| Table 1 - Demographic data of CSRB normative sample..... | 100 |
| Table 2 - Demographic and clinical variables..... | 101 |
| Table 3 - Partial correlations between change in cognitive performance and baseline insight levels | 102 |

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

En français

| | |
|-------|---|
| IUSMD | Institut universitaire en santé mentale Douglas |
| PEP | Premier épisode de psychose |
| TCC | Thérapie cognitivo-comportementale |
| TRC | Thérapie de remédiation cognitive |

En anglais

| | |
|--------|--|
| ANOVA | Analysis of variance |
| BCIS | Beck Cognitive Insight Scale |
| CANTAB | Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery |
| CBT | Cognitive-behavioral therapy |
| CRT | Cognitive remediation therapy |
| CSRB | CogState Research Battery |
| DSM-IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition |
| DUI | Duration of untreated illness |
| DUP | Duration of untreated psychosis |
| FEP | First-episode psychosis |
| fMRI | Functional magnetic resonance imaging |
| MANOVA | Multivariate analysis of variance |

| | |
|----------|--|
| MATRICS | Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia |
| MCCB | MATRICS Consensus Cognitive Battery |
| NEAR | Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation |
| NOS | Not otherwise specified |
| PANSS | Positive and Negative Syndrome Scale |
| PEPP | Prevention and Early Intervention Program for Psychoses |
| RSWG | Remission in Schizophrenia Working Group |
| SANS | Scale for the Assessment of Negative Symptoms |
| SAPS | Scale for the Assessment of Positive Symptoms |
| SES | Socioeconomic status |
| UPSA | UCLA Performance-Based Skills Assessment |
| WAIS-R | Wechsler Adult Intelligence Test – Revised |
| WAIS-III | Wechsler Adult Intelligence Scale, 3 rd edition |
| WASI | Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence |
| WISC-R | Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised |
| WMS-III | Wechsler Memory Scale, 3 rd edition |

RÉSUMÉ

Les atteintes cognitives sont maintenant reconnues comme une des caractéristiques fondamentales de la schizophrénie et le but de cette thèse était de les examiner sous différents angles. D'abord, la façon d'évaluer les atteintes cognitives a évolué dans les dernières années et on utilise de plus en plus de batteries cognitives informatisées. Cependant, les études sur la comparaison des batteries cognitives traditionnelles (papier-crayon) et des batteries informatisées sont limitées. Ainsi, l'objectif de la première étude de cette thèse est de comparer les performances cognitives sur deux batteries, une en format papier-crayon, l'autre informatisée, chez de jeunes patients en début de maladie. Pour ce faire, nous avons eu accès à des données d'une cohorte de patients présentant un premier épisode de psychose (PEP), où 182 patients avaient complété la batterie papier-crayon et 97 patients avaient complété la CogState Research Battery (CSRB) informatisée. La cohorte de patients évaluée avec la CSRB montre une meilleure performance en vitesse de traitement de l'information, d'attention, de mémoire visuelle et de mémoire verbale comparativement aux patients testés avec la batterie conventionnelle. La performance n'est cependant pas significativement différente pour la mémoire de travail, les fonctions exécutives et la cognition sociale. Par ailleurs, la mémoire verbale est le domaine cognitif le plus atteint, peu importe la modalité d'évaluation. En somme, ces résultats aident à mieux appréhender comment les performances obtenues à l'aide de batteries informatisées peuvent se comparer aux études utilisant des batteries conventionnelles chez de jeunes patients.

Ensuite, l'étude de jeunes patients présentant un PEP est primordiale dans le domaine de la cognition puisqu'elle permet de limiter l'impact de l'exposition prolongée aux antipsychotiques ou des hospitalisations répétées. Peu de données existent sur la relation entre la rémission symptomatique précoce et les fonctions cognitives durant les premières années de traitement. Par conséquent, l'objectif du deuxième article de cette thèse est de comparer longitudinalement la performance cognitive de patients présentant un PEP en rémission précoce (n=17) et celle de patients toujours symptomatiques (n=53), catégorisés en utilisant les critères proposés par le

Remission in Schizophrenia Working Group. Pour cette étude, les critères de rémission étaient appliqués du 6^e au 12^e mois de traitement, et une évaluation cognitive était disponible pour ces patients au 3^e mois de traitement, puis au 15^e mois. Les résultats montrent que la performance en mémoire verbale des patients en rémission précoce est significativement meilleure que celle des patients toujours symptomatiques, tant après 3 que 15 mois de traitement. Quant à elle, la mémoire visuelle est meilleure chez les patients en rémission, mais seulement à l'évaluation initiale tandis que la mémoire de travail n'était pas significativement différente entre les deux groupes, peu importe le moment de l'évaluation. Les différences mises en évidence dans cet article suggèrent que la mémoire verbale pourrait être un marqueur stable de rémission symptomatique précoce chez les patients présentant un PEP.

Finalement, les difficultés cognitives associées à la schizophrénie persistent souvent à long terme. La thérapie de remédiation cognitive (TRC) est une approche prometteuse pour tenter d'améliorer ces fonctions chez les patients. Toutefois, la réponse à ce type d'intervention est souvent variable et les différences individuelles pouvant expliquer ces divergences sont mal connues. C'est pourquoi l'objectif du troisième article de cette thèse est d'évaluer si le niveau d'autocritique (*insight*) cognitive peut influencer l'amélioration cognitive suite à une TRC. L'*insight* cognitif se mesure à l'aide de deux concepts : la réflexion sur soi (*self-reflectiveness*) et la certitude de soi (*self-certainty*). Pour cette étude, 20 patients ont complété 24 séances de TRC en groupe. Ils ont aussi complété une évaluation cognitive à l'aide de la CSRB et de l'échelle Beck Cognitive Insight Scale avant d'amorcer la TRC et également après l'avoir terminé. Les résultats montrent une corrélation inverse significative entre le niveau de certitude de soi à l'évaluation initiale et l'amélioration en vitesse de traitement de l'information ainsi qu'en mémoire visuelle. Ces résultats suggèrent que les patients se montrant plus ouverts à réévaluer leurs croyances pourraient mieux bénéficier de la TRC. Ils appuient aussi l'idée que les caractéristiques métacognitives ou psychologiques des patients peuvent nous informer sur les conditions les plus favorables d'administration de la TRC.

Mots clés : cognition, schizophrénie, batterie cognitive informatisée, rémission symptomatique, remédiation cognitive

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La schizophrénie est un trouble de santé mentale sévère qui nécessite souvent une prise en charge importante des personnes atteintes (McGorry, Killackey, & Yung, 2007; Saha, Chant, Welham, & McGrath, 2005). Pendant longtemps, on a porté un regard pessimiste sur l'issue à long terme de cette maladie, jusqu'à ce qu'on s'intéresse aux phases précoces de la maladie que sont le prodrome et le premier épisode de psychose (Birchwood, McGorry, & Jackson, 1997; McGorry et al., 2007). Il existe maintenant une vaste littérature scientifique sur les patients présentant un PEP, qui s'est ajoutée à la littérature scientifique sur des patients traités depuis plusieurs années ou ayant vécu de multiples épisodes de psychose. Le PEP se définit comme l'expérience initiale de symptômes psychotiques (p. ex. hallucinations, délires; appelés aussi symptômes positifs), qui rencontrent provisoirement les critères diagnostiques d'un trouble du spectre de la schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique (A. Malla, Norman, McLean, Scholten, & Townsend, 2003). Habituellement, si la personne est considérée en PEP, le diagnostic provisoire associé devrait être réévalué plus tard (A. Malla et al., 2003). C'est cette incertitude en début de maladie qui fait des patients PEP une population plus hétérogène que celle utilisée dans les études où les patients sont suivis depuis plusieurs années et qui n'incluent que les patients ayant un diagnostic confirmé de schizophrénie. Ces derniers sont habituellement considérés dans la phase chronique de leur trouble psychotique. Comparativement aux patients PEP, les patients chroniques ont été exposés pendant plus longtemps aux antipsychotiques, ont possiblement vécu plusieurs épisodes de psychose aiguë ou d'hospitalisations et, dépendamment de leur situation de vie, peuvent parfois avoir été isolés socialement ou sous-stimulés pendant de nombreuses années. De plus, il s'agit de personnes qui ont été bénéficiaires des services en santé

mentale sur une longue période de temps. Ces différences sont à considérer dans la planification d'une étude pour bien répondre aux questions de recherche. Selon les objectifs et les questions de recherche, les études présentées utilisent parfois un échantillon de patients présentant un PEP et d'autre fois un échantillon de patients présentant un trouble psychotique chronique. Les justifications de ces choix ainsi que leurs avantages et inconvénients seront approfondis plus loin.

Peu importe la phase de la schizophrénie étudiée, les déficits cognitifs qui l'accompagnent représentent une caractéristique fondamentale de la maladie au même titre que les symptômes positifs (p. ex. hallucinations) et négatifs (p. ex. émoussement de l'affect). En effet, les études évaluant la cognition des personnes atteintes de schizophrénie montrent généralement des performances cognitives entre un et deux écarts-types en-dessous de celles de sujets sains (Gold, 2004; Keefe et al., 2011). Les variations dans la sévérité des déficits dépendent en partie de la fonction cognitive évaluée. Dans une méta-analyse de 204 études, ces variations ont été quantifiées calculant une taille d'effet (d de Cohen) pour chaque test ou fonction cognitive (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Dans leur analyse, les tailles d'effet représentent la force de la différence de performance entre les sujets contrôles et les patients. D'une part, les fonctions les plus atteintes selon leur taille d'effet étaient la mémoire verbale ($d=1,41$), le QI performance ($d=1,26$), le QI global ($d=1,10$), l'attention soutenue ($d=1,16$) et la fluidité verbale ($d=1,15$) (Heinrichs & Zakzanis, 1998). D'autre part, les tests et fonctions cognitives les moins touchés étaient le sous-test Blocs du WAIS-R ($d=0,46$), le vocabulaire ($d=0,53$) et le QI mesuré selon des échelles autres que le WAIS-R (Quick Test, National Adult Reading Test, Wonderlick Personnel Test ou Peabody Picture Vocabulary Test; $d=0,59$) (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Plus récemment, une méta-analyse de 100 études entre 2006 et 2012 a recensé les tailles d'effet les plus élevés pour la vitesse de traitement de l'information ($d=-1,25$), la mémoire épisodique ($d=-1,23$), le QI ($d=-1,13$) et la fluidité verbale ($d=-1,11$). Ce sont des résultats similaires à la méta-analyse de 1998

et constants, peu importe la région géographique de provenance des études (Schaefer, Giangrande, Weinberger, & Dickinson, 2013).

Certaines études se sont penchées sur la trajectoire des déficits cognitifs au cours de la vie des patients schizophrènes en tenant compte des difficultés qu'occasionnent les facteurs de nuisance tels que l'exposition prolongée aux neuroleptiques (Albus et al., 2002), l'institutionnalisation à long terme (Shah, Qureshi, Jawaid, & Schulz, 2012) et l'apparition de démences liées au vieillissement (Friedman et al., 2001). L'interprétation des méta-analyses sur le sujet est aussi problématique puisque les méthodologies et les échantillons divergent grandement d'une étude à l'autre (Shah et al., 2012). Une revue de littérature effectuée en 2005 par M.M. Kurtz a tout de même réussi à conclure que deux trajectoires semblent émerger. Les déficits cognitifs sont d'abord remarquablement stables entre le premier épisode de psychose et le début de la soixantaine. Chez les patients âgés et institutionnalisés, un déclin cognitif est observable sur des périodes de suivi de plus en plus courtes à mesure que l'âge augmente (Kurtz, 2005).

Dans les troubles psychotiques, on distingue deux types de symptômes : les symptômes positifs et négatifs. Les symptômes positifs en schizophrénie sont caractérisés par des hallucinations, des délires, des comportements bizarres et des troubles de la pensée formelle alors que les symptômes négatifs comprennent l'émoussement affectif, l'alogie, l'avolition-apathie et l'anhédonie-asocialité. Même si certaines corrélations ont été démontrées entre les symptômes négatifs et les déficits cognitifs, plusieurs observations portent à croire que les déficits cognitifs ont une étiologie différente des symptômes cliniques (Gold, 2004). Généralement, les études montrent un QI significativement plus faible chez les enfants ou adolescents qui, à l'âge adulte, seront diagnostiqués comme étant schizophrènes (Hedman, van Haren, van Baal, Kahn, & Hulshoff Pol, 2013; Reichenberg et al., 2010; Woodberry, Giuliano, & Seidman, 2008), suggérant l'apparition de déficits cognitifs bien avant

les autres symptômes de la maladie. De plus, certains sous-tests de la Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised (WISC-R) administrés longitudinalement à des enfants entre 7 ans et 13 ans, indiquent que des déficits stables et des retards de développement cognitif sont déjà quantifiables avant que le diagnostic de schizophrénie ne soit posé à l'âge adulte (Reichenberg et al., 2010). Des déficits aux sous-tests *Similitudes*, *Vocabulaire* et *Images à compléter* étaient présents dès l'âge de 7 ans et demeuraient stables jusqu'à 13 ans. Un retard développemental était aussi notable aux sous-tests *Blocs*, *Arithmétique* et *Code* (Reichenberg et al., 2010). Cette étude différencie le déficit cognitif du retard développemental en raison des patrons de performance longitudinale aux sous-tests mentionnés : les déficits sont des performances significativement inférieures aux sujets contrôles dont l'écart reste stable au cours du suivi, alors que le retard développemental implique un écart entre les performances des deux groupes qui se creuse avec les années (Reichenberg et al., 2010). On note aussi que la réponse aux traitements habituels tend à différencier les symptômes positifs ou négatifs des déficits cognitifs (Green & Nuechterlein, 2004). Il existe deux types d'études dans ce domaine : celles qui évaluent la réponse cognitive aux neuroleptiques et celles qui évaluent les corrélations entre l'amélioration des symptômes et l'amélioration cognitive. De façon générale, la littérature tend à montrer que les déficits cognitifs ne répondent pas bien aux neuroleptiques habituellement utilisés pour atténuer les symptômes positifs et négatifs. De plus, si certaines méta-analyses montrent des effets cognitifs modestes, ceux-ci sont beaucoup plus faibles que les effets sur les symptômes positifs et négatifs (Mishara & Goldberg, 2004; O'Grada & Dinan, 2007; Vreeker, van Bergen, & Kahn, 2015). Lorsque des associations entre l'amélioration cognitive et l'amélioration des symptômes sont observées, elles sont faibles et expliquent moins de 4% de la variance des performances cognitives (Davidson et al., 2009; Keefe et al., 2007; Vreeker et al., 2015). Ces résultats suggèrent que les déficits cognitifs n'ont probablement pas la même étiologie que les symptômes positifs et négatifs et

que l'on ne peut s'attendre à ce que la rémission seule des symptômes engendre une normalisation de la cognition.

Depuis maintenant 12 ans, il existe des lignes directrices quant à l'évaluation des déficits cognitifs en schizophrénie proposées par le Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) (Green & Nuechterlein, 2004). Depuis, la plupart des études s'intéressant aux aspects cognitifs de la schizophrénie utilisent la structure d'évaluation recommandée, où les sept domaines cognitifs les plus susceptibles d'être améliorés par des interventions psychologiques ou pharmacologiques sont représentés. Ces domaines cognitifs sont; la vitesse de traitement de l'information, l'attention et la vigilance, la mémoire de travail, l'apprentissage et la mémoire visuelle, l'apprentissage et la mémoire verbale, les fonctions exécutives et la cognition sociale (Nuechterlein et al., 2004). Plus récemment, les développements en matière de batteries cognitives informatisées sont venus modifier à nouveau les pratiques d'évaluation cognitive de recherche. Toutefois, la plupart des études de validation de ces batteries ont été effectuées à l'aide de patients atteints de schizophrénie chronique, limitant la généralisabilité des résultats, ou alors les batteries informatisées utilisées ne sont pas structurées selon les recommandations du MATRICS (Forbes, Galletly, Liu, Tyllis, & Clark, 2012; Irani et al., 2012; Pietrzak, Olver, et al., 2009; Pietrzak, Snyder, et al., 2009; Ritsner, Blumenkrantz, Dubinsky, & Dwolatzky, 2006; Silverstein et al., 2010; Snyder et al., 2008; Yoshida et al., 2011).

La particularité la plus importante des déficits cognitifs en schizophrénie est probablement leur valeur prédictive sur le fonctionnement des patients. On distingue habituellement deux types d'issues de la prise en charge (*treatment outcome*) : l'issue clinique qui s'évalue principalement en mesurant la réduction des symptômes positifs et négatifs et l'issue fonctionnelle qui s'évalue principalement en quantifiant l'amélioration remarquée dans les activités quotidiennes, par exemple les soins

personnels ou le retour au travail (Martin Lepage, Bodnar, & Bowie, 2014). Dans les deux cas, il existe une très grande variabilité dans la réponse aux traitements chez les patients. Les habiletés cognitives semblent en expliquer une partie. Tout d'abord, concernant l'issue clinique, il existe un sous-groupe de patients schizophrènes pour qui le pronostic est plus défavorable ou qui vont montrer une résistance au traitement ou une détérioration graduelle de leur état au cours de la vie (Harvey et al., 1991; Joober et al., 2002). Ce sous-groupe de patients semble aussi montrer des déficits cognitifs plus importants que la moyenne des patients (Harvey et al., 1991; Joober et al., 2002). Cette tendance s'est confirmée chez des patients présentant un PEP, où ceux qui étaient en rémission symptomatique après six mois de traitement habituel avaient de meilleures habiletés de mémoire verbale, de mémoire de travail et de cognition sociale qu'au début du traitement (Bodnar, Harvey, Malla, Joober, & Lepage, 2011; Bodnar, Malla, Joober, & Lepage, 2008b; Montreuil et al., 2010). Certaines capacités cognitives pourraient donc être des marqueurs de rémission symptomatique précoce, mais pour appuyer cette conclusion, il faudrait pouvoir évaluer les symptômes sur de plus longues périodes afin de déterminer si la rémission est maintenue et si ces marqueurs cognitifs sont stables.

Ensuite, concernant l'issue fonctionnelle, on sait depuis longtemps que l'hétérogénéité est davantage attribuable aux fonctions cognitives qu'à la sévérité des symptômes en début de traitement (Green, 1996). En 2000, Green et ses collaborateurs recensaient les études qui mettaient en lumière des associations entre des tâches cognitives spécifiques et des aspects variés du fonctionnement quotidien. Plus particulièrement, ils notaient les liens significatifs entre la vitesse psychomotrice, la vigilance, le traitement visuel précoce, la fluidité verbale, la mémoire verbale et les fonctions exécutives ainsi que des mesures variées de fonctionnement en communauté, d'autonomie, d'habileté à la résolution de problèmes interpersonnels et d'acquisition d'habiletés sociales (Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000). Par la suite, des modèles plus exhaustifs ont été proposés et il a été

observé que la performance cognitive générale affecte les activités domestiques et communautaires d'une part directement et d'autre part par l'entremise des compétences fonctionnelles (Bowie et al., 2010; Bowie et al., 2008). Les compétences fonctionnelles se distinguent de la performance fonctionnelle en reflétant les habiletés que le patient peut démontrer (compétence) de l'usage qu'il en fait réellement dans son quotidien (performance). Plusieurs études ont aussi révélé des modèles où la relation entre la cognition et l'issue fonctionnelle est médiée par la cognition sociale (Schmidt, Mueller, & Roder, 2011). Les fonctions cognitives seraient même associées à la qualité de vie des patients. En effet, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire de travail, la mémoire verbale, les habiletés verbales cristallisées et les fonctions exécutives seraient significativement corrélées avec des mesures objectives de la qualité de vie des patients (Tolman & Kurtz, 2012). Dans leur ensemble, les études suggèrent aussi que la cognition prédit beaucoup mieux l'issue fonctionnelle que les symptômes positifs, alors que les symptômes négatifs contribuent à la variance expliquée par la cognition (Heinrichs, Ammari, Miles, & McDermid Vaz, 2010; Leifker, Bowie, & Harvey, 2009; Shamsi et al., 2011). Prédire le fonctionnement quotidien des patients est évidemment complexe et outre la cognition, il est important de noter que certaines variables telles que les symptômes dépressifs sont aussi des prédicteurs dans certains modèles (Bowie et al., 2010; Bowie et al., 2008).

Nous pouvons retirer des études s'intéressant à la cognition en schizophrénie et à l'issue de la maladie que les différents aspects de ce trouble n'ont pas tous le même impact sur la trajectoire des patients à long terme. Les symptômes positifs sont probablement l'aspect le plus frappant de la maladie, mais aussi l'aspect le plus facilement traitable (Leucht et al., 2012). Les symptômes cognitifs sont particuliers puisqu'ils ne répondent pas bien aux traitements habituels et qu'ils entravent la rémission et ce, même si toutes les conditions favorables à la rémission sont réunies. En effet, les difficultés d'ordre mnésiques, de planification ou d'organisation peuvent

nuire à l'observance du traitement. Il est difficile d'obtenir un effet optimal si, par exemple, le patient oublie régulièrement de prendre sa médication et qu'il a de la difficulté à mettre en place par lui-même des moyens d'éviter les oublis. Il est aussi difficile de recevoir les meilleurs services cliniques si on oublie un rendez-vous sur deux ou qu'on a de la difficulté à se servir efficacement d'un agenda. Les habiletés cognitives sont aussi nécessaires pour trouver et garder un emploi, pour trouver et garder un appartement, payer ses factures, etc.

Cette association cognition-fonctionnement au quotidien est la principale raison qui a poussé la communauté scientifique à s'intéresser davantage aux moyens d'améliorer la cognition des patients schizophrènes, espérant ainsi améliorer également l'issue fonctionnelle. Une des interventions intéressantes servant à améliorer la cognition de patients en psychiatrie est la thérapie de remédiation cognitive (TRC). Bien que l'efficacité de celle-ci ait été démontrée par des méta-analyses, les tailles d'effets sur certains domaines cognitifs ou mesures de fonctionnement quotidien sont souvent modestes, c'est-à-dire significatives en contexte de méta-analyse, mais plus difficile à saisir dans des échantillons plus petits. Les résultats d'études individuelles montrent souvent une grande variabilité des effets (McGurk, Twamley, Sitzler, McHugo, & Mueser, 2007; Medalia & Richardson, 2005; Vita et al., 2013; Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011). Il est donc important d'examiner les facteurs expliquant cette variabilité de façon à maximiser le rapport coût/bénéfice de la TRC et inciter les institutions à offrir ce type d'intervention.

Objectifs généraux de la thèse

Cette thèse examine sous différents angles la dimension des atteintes cognitives dans les troubles psychotiques. Plus précisément, elle porte un regard sur l'évaluation des déficits cognitifs en schizophrénie, leur évolution durant les premières années de

traitement et sur un type d'intervention psychosociale gagnant actuellement en popularité : la remédiation cognitive.

La première étude de cette thèse a permis de comparer deux méthodes d'évaluations cognitives suivant les recommandations du MATRICS utilisées en recherche, soit une batterie de tests neuropsychologiques conventionnels et la batterie informatisée CogState, chez des patients PEP (1^{er} article de thèse, publié en 2015).

La deuxième étude comparait la performance mnésique de deux sous-groupes de patients PEP : ceux ayant atteint la rémission symptomatique et ceux ne l'ayant pas atteint après 15 mois de traitement. (2^e article de thèse; publié en 2014).

La troisième étude de cette thèse a évalué l'application d'une thérapie de remédiation cognitive de groupe, offerte dans un milieu hospitalier ainsi que l'impact du niveau d'autocritique (*insight*) des patients sur les changements dans leur performance cognitive (3^e article de thèse; sous presse dans *Schizophrenia Research and Treatment*).

Les prochaines sections approfondiront les thématiques abordées par chaque question de recherche. Les différentes méthodes d'évaluation cognitive utilisées en recherche dans le domaine de la schizophrénie seront d'abord détaillées. Ensuite, la rémission symptomatique précoce sera discutée et les caractéristiques cognitives des patients qui rencontrent les critères de rémission à différents moments de leur suivi. Enfin, la littérature sur les interventions de type TRC en schizophrénie sera synthétisée, s'en suivra une présentation des liens possibles entre les caractéristiques telles de que niveau d'*insight* cognitif et la réceptivité à la TRC.

CHAPITRE I : CADRE THÉORIQUE

1.1 Méthodes d'évaluation cognitive de recherche en schizophrénie

Pour faciliter les recherches sur les traitements des déficits cognitifs en schizophrénie, le National Institute of Mental Health aux États-Unis a démarré il y a plusieurs années l'initiative MATRICS (Green & Nuechterlein, 2004). Suite à cette initiative, des directives d'évaluation cognitive en schizophrénie ont été suggérées, comprenant les domaines suivants : vitesse de traitement de l'information, attention/vigilance, mémoire de travail, mémoire visuelle, mémoire verbale, fonctions exécutives, et cognition sociale (Nuechterlein et al., 2004). Le développement de nouveaux traitements exige habituellement de répéter les tests cognitifs, ce qui est problématique lors de l'utilisation de batteries papier-crayon conventionnelles puisque peu de tests offrent des versions alternatives équivalentes (Collie, Darby, & Maruff, 2001). De plus, l'administration et la cotation de ces tests sont souvent longues, de même que la formation nécessaire pour les évaluateurs (Collie, Darby, et al., 2001).

Au cours des dernières années, des développements majeurs ont vu le jour dans le domaine de l'évaluation informatisée et l'utilisation de batteries cognitives informatisées est plus fréquente. Ces batteries présentent des avantages indéniables en recherche, elle sont plus précises dans la présentation des stimuli et l'enregistrement des réponses, plus rapides et précises dans l'administration et la cotation, diminuant ainsi considérablement l'investissement de temps nécessaire (Collie, Maruff, Darby, & McStephen, 2003). La disponibilité de plusieurs formes alternatives équivalentes des tests est aussi un avantage intéressant en recherche

(Collie et al., 2003). Outre les études de validation, plusieurs études rapportant l'utilisation de batteries informatisées en schizophrénie portent sur de nouveaux traitements pharmacologiques, les plus utilisés étant CANTAB et CogState (Bakkour et al., 2014).

La CogState Research Battery (CSRB) a été développée afin de détecter les changements cognitifs progressifs dus à des processus dégénératifs (p.ex. la maladie d'Alzheimer), une procédure médicale (p.ex. anesthésie) ou un traitement (p.ex. un nouveau médicament) (Collie et al., 2003; Collie, Maruff, et al., 2001). Éventuellement, certaines tâches ont été ajoutées, d'autres modifiées, et une version dont les tâches ont été classifiées selon les domaines cognitifs recommandés par l'initiative MATRICS est maintenant disponible (Maruff et al., 2009). La validation de la CSRB en schizophrénie a été effectuée sur un échantillon de patients âgés de 40 ans et diagnostiqués depuis 20 ans en moyenne, en comparant leur performance à celle obtenue sur la MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) (Pietrzak, Olver, et al., 2009). Lorsque les résultats étaient comparés à ceux des sujets contrôles, les batteries présentaient une sensibilité équivalente aux déficits (Pietrzak, Olver, et al., 2009). De plus, les résultats des patients aux deux batteries corrôlaient fortement entre eux de même qu'avec les performances à l'échelle de capacité fonctionnelle UPSA (Pietrzak, Olver, et al., 2009). Il est intéressant de constater que cette étude a réussi à démontrer une équivalence entre les deux batteries, puisque certains tests étaient très différents.

Deux études récentes ont utilisé la CSRB pour évaluer l'impact cognitif d'agonistes des récepteurs nicotiniques $\alpha 7$: l'encenicline (Keefe et al., 2015) et la TC-5619 (Walling et al., 2016). L'étude de Keefe et de ses collaborateurs (2015) incluait des centres utilisant la CSRB et d'autres utilisant la MCCB; il est intéressant de constater que les améliorations cognitives y étaient différentes selon la batterie utilisée. Les patients testés avec la CSRB montraient plus d'amélioration cognitive avec une dose

de 0,27 mg qu'avec une dose de 0,9 mg et les résultats du groupe placebo étaient plus variables et de niveau plus élevé que ce qui était attendu (Keefe et al., 2015). En contre-partie, les patients ayant été testé avec la MCCB montraient une amélioration cognitive non-significative mais numériquement plus élevée avec la dose de 0,9 mg qu'avec celle de 0,27 mg ainsi qu'une performance plus faible du groupe placebo (Keefe et al., 2015). Les auteurs s'expliquent difficilement cette différence et supposent que la MCCB pourrait être une batterie plus fiable (Keefe et al., 2015), cependant il est aussi possible que la CSRB soit une batterie plus sensible aux changements longitudinaux sur de courtes périodes. En effet, les sites utilisant la CSRB ont mesuré la cognition 7 fois au cours des 12 semaines de l'étude comparativement à 3 fois avec la MCCB (Keefe et al., 2015). L'essai clinique portant sur le TC-5619 n'a malheureusement pas démontré de bénéfices significatifs sur la cognition des patients tel que mesuré avec la CSRB (Walling et al., 2016). Puisqu'une étude a relevé des différences dans les résultats longitudinaux comparant la CSRB à une batterie papier-crayon (Keefe et al., 2015) et que cette batterie informatisée n'a pas été directement comparée à une batterie conventionnelle chez des patients en premier épisode de psychose, une investigation de validité dans cette population s'impose. L'étude de Pietrzak et collaborateurs (2009) ayant utilisé des patients diagnostiqués depuis plusieurs années, les résultats pourraient différer dû à des facteurs comme l'âge, la familiarité avec l'équipement informatisé et l'inclusion de tous les sous-types de psychose dans un échantillon de patients vivants pour la plupart dans la communauté. De plus, la CSRB est de plus en plus utilisée en études sur de nouveaux traitements, mais elle offre des tests qui ne sont pas, à première vue, équivalents aux évaluations traditionnelles. En effet, certains tests papier-crayon sont difficilement transférables à l'ordinateur (p.ex. le sous-test Reproduction visuelle du WMS). Compte tenu des différences et ressemblances entre les tests des deux types de batteries, il est important de vérifier si elles produisent des résultats différents, et si oui, de les quantifier.

1.1.1 Objectif et hypothèses de la première étude

L'objectif de la première étude de cette thèse était de comparer les profils cognitifs obtenus sur une batterie cognitive traditionnelle (papier-crayon) et une batterie informatisée, couvrant toutes les deux les mêmes sept domaines cognitifs suggérés par MATRICS, chez de jeunes patients présentant un premier épisode de psychose. Pour se faire, nous avons accès à des données provenant d'une cohorte de patients d'une clinique d'intervention en premier épisode de psychose (PEPP-Montréal), ce qui nous a permis de comparer les résultats des patients évalués avec les tests conventionnels à ceux des patients évalués avec la CSRB à partir de 2010.

Le PEPP-Montréal est une clinique spécialisée en premier épisode de psychose (PEP) faisant partie de l'Institut Universitaire en Santé Mentale Douglas. C'est une clinique qui a pour mission l'intervention compréhensive précoce chez des patients présentant un PEP, la recherche et l'enseignement sur cette population. Pour y être éligible, les patients doivent remplir certains critères : être âgé entre 14 et 35 ans, présenter une psychose affective ou non affective, n'avoir jamais été traité pour une psychose ou avoir pris des médicaments pour une psychose pendant plus de 30 jours, et ne pas souffrir de problèmes organiques au cerveau, de trouble envahissant du développement, de déficience intellectuelle ou d'épilepsie. Les patients rencontrent d'abord une clinicienne de dépistage pour vérifier leur éligibilité au programme. S'ils sont éligibles et qu'ils acceptent d'intégrer le programme, on leur assigne un psychiatre, un gestionnaire de cas et un évaluateur. Ce sont les psychiatres qui posent le diagnostic et prescrivent la médication, mais l'approche du traitement est compréhensive et multidisciplinaire. Les gestionnaires de cas sont au centre de cette approche; ils suivent de près l'évolution de leurs patients et proposent des interventions. Ils entretiennent également un partenariat avec le patient et ses

proches, ainsi que les services dans la communauté (p. ex. école, employeur, ressource d'hébergement, etc.). Les gestionnaires de cas sont impliqués dans toutes sortes d'interventions psychosociales offertes au PEPP-Montréal (p.ex. groupe de support pour les familles, art-thérapie, activités sportives organisées, etc.), et des psychologues sont disponibles pour de la psychothérapie individuelle et de groupe. Les patients peuvent ensuite donner leur accord pour participer au volet recherche de la clinique. S'ils sont en mesure de donner leur consentement et signent le formulaire, ils peuvent ensuite être approchés pour plusieurs projets de recherche. S'ils acceptent de participer et signent le formulaire de consentement spécifique à l'étude, les chercheurs ont alors accès aux données démographiques et cliniques du patient, selon les besoins du projet. Plusieurs évaluations sont prévues tout au long du programme de deux ans, mesurant les symptômes, la cognition et certains facteurs psychologiques. Pour les échelles qui sont répétées plusieurs fois au cours du suivi, par exemple les échelles de symptômes, un protocole d'évaluation périodique de l'accord interjuge et de formation continue existe pour éviter les biais dans les mesures.

Concernant les évaluations cognitives des patients durant leur suivi, celles-ci étaient d'abord faites à l'aide d'une batterie conventionnelle papier-crayon entre 2004 et 2010. Lorsque la batterie informatisée a été introduite en 2010, elle avait été choisie parmi les autres options disponibles sur le marché (incluant CANTAB) puisqu'elle était la seule qui pouvait mesurer les 7 domaines cognitifs recommandés par MATRICS, parce qu'elle ne nécessitait pas l'achat d'écrans tactiles et parce qu'elle pouvait être utilisée avec les ordinateurs déjà disponibles à la clinique PEPP-Montréal. Il s'agissait du meilleur rapport qualité-prix puisque l'achat annuel à prix fixe de la licence permet d'installer le programme un nombre illimité de fois plutôt que des facturations au nombre d'utilisateurs ou au nombre de sujets testés. L'inconvénient de la CSRB portait sur les normes disponibles pour la version par défaut de la batterie seulement, c'est-à-dire la plus rapide d'administration, qui

incluait un seul test par domaine cognitif. Puisque nous voulions utiliser la batterie à son plein potentiel, nous avons développé nos propres normes à l'aide de sujets contrôles, tel que décrit dans cet article (Chapitre 2).

À la lumière des études précédentes, nous nous attendions à ce que le niveau d'atteinte cognitive soit moindre dans notre cohorte que dans l'étude de Pietrzak et de ses collaborateurs (2009) puisque nos patients étaient plus jeunes et symptomatiques depuis moins longtemps. Nous avons aussi pour hypothèse que les profils cognitifs seraient semblables d'une batterie à l'autre, tel que démontré avec les patients plus âgés, mais que la performance pourrait différer lorsque les domaines cognitifs seraient comparés individuellement selon le type d'évaluation. En effet, certains domaines cognitifs sont mesurés de façon très différente d'une batterie à l'autre, particulièrement ceux de la vitesse de traitement, l'attention, la mémoire visuelle, la mémoire verbale et la cognition sociale. Bien que l'étude de 2009 n'ait pas montré de résultats dans ce sens, nous croyons qu'il est possible que les performances diffèrent sur ces domaines cognitifs. Cette étude est présentée au Chapitre 2.

1.2 Déficits cognitifs et rémission en schizophrénie

Suite à l'initiation d'un traitement pharmacologique, on reconnaît une importante variabilité quant à l'issue clinique (Cohen & Docherty, 2005; Seaton, Goldstein, & Allen, 2001b). Après plusieurs mois ou quelques années de traitement habituel, certains patients montreront une rémission substantielle de leurs symptômes positifs et négatifs alors que d'autres resteront symptomatiques. La proportion de patients réfractaires aux traitements habituels représente environ 30% (de Bartolomeis et al., 2013). Les déficits cognitifs pourraient prédire la persistance des symptômes

puisque'ils semblent reliés à certains aspect de l'issue fonctionnelle en schizophrénie, tel que discuté précédemment. Avec l'instauration de critères précis de rémission symptomatique par le Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG), il est maintenant plus facile d'opérationnaliser ce phénomène et de caractériser les patients qui montrent une réponse plus favorable au traitement (N. C. Andreasen et al., 2005). Selon la définition du RSWG, un patient est en rémission lorsqu'il présente à un niveau léger ou moindre les 8 symptômes principaux reflétant les 5 critères diagnostic du DSM-IV ou DSM-5, et que ce niveau est maintenu pendant au moins 6 mois (N. C. Andreasen et al., 2005).

Les études utilisant la définition de rémission proposée par le RSWG démontrent que les déficits d'apprentissage et de mémoire verbale (Bodnar et al., 2011; Chang et al., 2013; Helldin, Kane, Karilampi, Norlander, & Archer, 2006), d'inhibition et de fonctions exécutives (Hofer et al., 2011b; Yun da et al., 2011a), d'attention (Hofer et al., 2011b), d'habiletés visuospatiales (Eberhard, Levander, & Lindstrom, 2009b) et de cognition sociale (Ciudad et al., 2009; Montreuil et al., 2010) sont plus importants chez les patients qui demeurent symptomatiques comparativement à ceux en rémission. Il est cependant intéressant de constater que seulement deux de ces études avait a leur disposition des données longitudinales (Chang et al., 2013; Eberhard et al., 2009b), donc la plupart ne pouvaient pas appliquer l'ensemble des critères de rémission du RSWG. En effet, la majorité des études ont du catégoriser les patients selon la sévérité des symptômes au moment de l'évaluation cognitive seulement (Bodnar et al., 2011; Brissos, Dias, Balanza-Martinez, Carita, & Figueira, 2011; Ciudad et al., 2009; Helldin et al., 2006; Hofer et al., 2011b; Li et al., 2010; Yun da et al., 2011a).

Dans nos travaux précédents, notre groupe de recherche s'est intéressé aux performances cognitives des patients présentant un PEP au début de leur traitement, selon qu'ils étaient en rémission ou non six mois plus tard (Bodnar et al., 2011;

Bodnar et al., 2008b; Montreuil et al., 2010). Les études en PEP offrent plusieurs avantages dans la recherche sur la cognition et la symptomatologie puisqu'elles permettent de minimiser les facteurs de nuisance tels que les effets cumulatifs de l'exposition aux neuroleptiques et des institutionalisations répétées (Ganguli & Brar, 1992; Kirch, Keith, & Matthews, 1992). Les patients étaient catégorisés selon les critères de rémission du RSWG sur les items suivants de l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) : score de 3 (léger) ou moins sur les Délires [P1], contenu inhabituel de la pensée [G9], comportements hallucinatoires [P3], désorganisation conceptuelle [P2], maniérisme et posture [G5], émoussement de l'affect [N1], isolement social passif ou apathétique [N4] et manque de spontanéité et de fluidité conversationnelle [N6]. À ce moment, seule la sévérité des symptômes au sixième mois de traitement a été prise en compte pour la classification, puisque selon notre expérience, l'évolution clinique lors des premiers cinq mois est trop instable pour pouvoir adéquatement appliquer le critère de maintien. La performance cognitive au début du traitement a donc été comparée entre les sous-groupes de patients PEP. Les patients symptomatiques montraient au début du traitement des déficits d'apprentissage et de mémoire verbale, de mémoire de travail (Bodnar et al., 2011; Bodnar et al., 2008b) et de cognition sociale (Montreuil et al., 2010) plus importants que les patients qui prospectivement étaient en rémission au sixième mois de traitement. Il demeure par contre à confirmer si ces différences cognitives persistent sur une plus longue période de traitement ou si le critère de maintien pendant six mois pouvait être appliqué.

1.2.2 Objectif et hypothèses de la deuxième étude

Ainsi, l'objectif de la deuxième étude de cette thèse était d'explorer l'évolution des performances mnésiques de nos patients suite à l'évaluation cognitive de suivi selon

leur statut clinique (en rémission ou toujours symptomatiques). Les données disponibles nous permettaient d'appliquer les critères de rémission complets du RSWG et de voir si les déficits spécifiques de mémoire verbale sont associés de façon stable à l'absence de rémission au cours des premières années de suivi.

Nous avons exclu la cognition sociale en partie pour maximiser la puissance statistique de nos analyses, surtout en considérant que l'utilisation de données longitudinales avec six temps de prise de mesure suscite une proportion non négligeable de données manquantes diminuant l'échantillon disponible. Ensuite, bien que le domaine de la cognition sociale fasse partie des recommandations du MATRICS, il s'agit d'un domaine particulier de la cognition comprenant plusieurs sous-domaines (notre batterie cognitive contenait cinq sous-tests de cognition sociale). La cognition sociale semble aussi montrer une association particulière, peut être plus directe, avec l'issue fonctionnelle (Fett et al., 2011). Nous étions donc d'avis que ce domaine gagnerait à être examiné séparément de la mémoire, tel que fait précédemment pour l'article de Montreuil et collaborateurs (2010) qui s'intéressait aux cinq sous-tests de cognition sociale.

En raison des données existantes dans la littérature et dans nos propres travaux, nous avons émis l'hypothèse qu'une meilleure mémoire verbale demeurerait associée à une rémission précoce des symptômes à l'entrée du suivi ainsi qu'un an plus tard. Pour vérifier la spécificité, nous avons inclus les performances de mémoire de travail et de mémoire visuelle dans nos analyses en supposant que l'association demeurerait spécifique à la mémoire verbale. Cette étude est présentée au chapitre 3.

1.3 Réhabilitation cognitive en schizophrénie

Puisque les difficultés cognitives en schizophrénie sont répandues, persistantes et entravent la rémission fonctionnelle, on tente depuis plusieurs années de leur trouver un traitement efficace. Depuis l'initiation de MATRICS, plusieurs essais cliniques ont été menés en ayant recours à des agents pharmacologiques ayant des mécanismes d'actions variés (p.ex. agonistes dopaminergiques, modulateurs d'activité des récepteurs N-méthyl-D-aspartate, nicotiniques, muscariniques) (Buchanan, Freedman, Javitt, Abi-Dargham, & Lieberman, 2007; Vreeker et al., 2015) et certains antipsychotiques atypiques qui ont été évalués par rapport à leur impact positif potentiel sur la cognition (Harvey & Keefe, 2001; Meltzer & Massey, 2011; Yuen et al., 2011). Malheureusement, plusieurs essais ne montrent aucun effet significatif au-delà du placebo sur les fonctions cognitives ou alors des effets très limités qui sont difficiles à reproduire (Vreeker et al., 2015). De plus, si on considère les patients qui souffrent de schizophrénie depuis de nombreuses années, il est difficile de concevoir qu'un agent pharmacologique puisse compenser pour « des années d'opportunités d'apprentissages manquées » (traduction libre, (Medalia & Lim, 2004)). Les agents pharmacologiques demeurent une avenue qui mérite d'être explorée, mais beaucoup de travail reste à faire avant l'approbation, en schizophrénie, d'un agent pro-cognitif.

1.3.3 Interventions psychosociales ou comportementales pour les déficits cognitifs en schizophrénie

Au cours des dernières années, plusieurs types d'interventions psychosociales et comportementales ont été développées pour améliorer les fonctions cognitives en schizophrénie, la plupart regroupées sous l'appellation « thérapie de remédiation cognitive » (TRC). Dans une méta-analyse, McGurk et ses collègues (2007) ont mesuré les effets de ce type d'intervention sur le fonctionnement cognitif, les symptômes positifs et négatifs ainsi que l'issue fonctionnelle à l'aide de tailles d'effet. Leurs résultats montrent une amélioration significative du fonctionnement

cognitif lorsque tous les domaines sont regroupés en une seule mesure globale. Lorsque chaque domaine cognitif a été analysé séparément, l'attention/vigilance, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire de travail verbale, la mémoire verbale et le raisonnement/résolution de problèmes étaient les domaines montrant des tailles d'effet significatives (McGurk et al., 2007). En contrepartie, la taille d'effet en mémoire visuelle ne l'était pas (McGurk et al., 2007). Cette première méta-analyse montrait aussi des améliorations significatives, mais modestes, des symptômes positifs et négatifs et de l'issue fonctionnelle suite à la TRC (McGurk et al., 2007). Cependant, deux méta-analyses subséquentes ont rapporté des tailles d'effets plus faibles et non significatives sur les symptômes positifs et négatifs, suggérant que la TRC aurait plutôt un effet négligeable sur ceux-ci (Turner, van der Gaag, Karyotaki, & Cuijpers, 2014; Wykes et al., 2011).

Même si la TRC est une avenue prometteuse, elle est appliquée de façon très variable d'une étude à l'autre. On note que les principales techniques utilisées sont l'entraînement à répétition (*drill and practice*), l'enseignement de stratégies et les discussions de groupe (McGurk et al., 2007). Les différences d'administration de la TRC ont été examinées et seule l'amélioration en mémoire verbale était influencée par les caractéristiques de la thérapie. En effet, l'amélioration de la mémoire verbale était significativement plus importante dans les études utilisant seulement l'entraînement à répétition comparativement aux études utilisant l'enseignement de stratégie en plus de l'entraînement à répétition (McGurk et al., 2007). Ce résultat contre-intuitif demeure difficile à expliquer. Une méta-analyse plus récente suggère des résultats différents; les techniques utilisées (entraînement à répétition seulement ou avec enseignement de stratégies) ne semblaient pas être des modérateurs de la variabilité des tailles d'effet de traitement pour aucun domaine cognitif (Wykes et al., 2011). L'effet sur le niveau fonctionnel des patients semble par contre plus important si l'enseignement de stratégie est utilisé comparativement à l'entraînement à répétition seulement (Wykes et al., 2011). Il semble aussi que la méthode

d'entraînement et d'enseignement de stratégies serait plus souvent utilisée dans les programmes visant la cognition sociale uniquement, alors que lorsque les autres domaines sont visés, l'entraînement à répétition serait plus utilisé et avec des résultats satisfaisants dans les deux cas (Paquin, Wilson, Cellard, Lecomte, & Potvin, 2014). De plus, le mode de thérapie en groupe semble fonctionner aussi bien que le mode individuel (Paquin et al., 2014). La TRC peut aussi être administrée à l'aide d'exercices papier-crayon ou de programmes informatisés. Cette dernière offre plusieurs avantages aux activités papier-crayon, dont certains rejoignent les avantages de l'évaluation cognitive informatisée discutés précédemment : elle permet d'offrir des activités standardisées, structurées, mais aussi des niveaux de difficultés ajustables en plus d'apporter une rétroaction immédiate et précise à l'utilisateur (Bellucci, Glaberman, & Haslam, 2003). Comparativement aux thérapeutes professionnels, les plateformes informatiques sont également moins coûteuses et peuvent être perçues comme moins menaçantes par les patients sensibles au regard d'un thérapeute pendant qu'ils s'exercent (Bellucci et al., 2003). Certains auteurs ont avancé que l'exposition aux programmes informatiques représente une expérience cognitive « enrichie » qui sollicite les réserves neuroplastiques du cerveau et ainsi supporte l'amélioration des habiletés cognitives (Hogarty et al., 2004; Keshavan & Hogarty, 1999). Une méta-analyse a été consacrée exclusivement à l'administration par ordinateur de la TRC par Grynspan et ses collaborateurs (2011). Les tailles d'effet calculées y étaient majoritairement faibles, sauf pour la cognition sociale où elle était de niveau modérée, mais statistiquement significatives pour la vitesse de traitement de l'information, l'attention/vigilance, la mémoire de travail, la mémoire verbale et la cognition sociale.

Une approche de TRC appelée Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR) utilisant des logiciels informatisés a été spécifiquement développée pour des patients atteints de troubles de santé mentale (Medalia, Revheim, & Herlands, 2009). L'idée derrière l'élaboration de cette TRC

était d'améliorer la performance cognitive dans les domaines qui sont les plus importants pour le fonctionnement quotidien du patient, selon des mesures objectives et subjectives en groupe supervisé par un thérapeute (Medalia et al., 2009). La NEAR devrait offrir aux patients une expérience positive d'intervention, promouvoir une attitude orientée vers l'apprentissage, encourager les habiletés d'apprentissage indépendants ainsi qu'un sentiment de compétence et ultimement, acquérir une meilleure confiance en soi (Medalia et al., 2009). Au cours de l'intervention, les patients sont aussi encouragés à prendre conscience de leurs forces et leurs faiblesses ainsi que de leur propre style d'apprentissage (Medalia et al., 2009). Ces objectifs cadrent généralement bien avec le modèle de réhabilitation psychiatrique utilisé dans la plupart des institutions psychiatriques et rendent la NEAR intéressante pour les cliniciens. Brièvement, la réhabilitation psychiatrique est définie comme un ensemble de pratiques ayant pour but de définir avec le patient ses propres objectifs de réhabilitation (p. ex. habiter seul, se trouver un emploi), pour ensuite l'aider à développer les habiletés nécessaires et à rendre son environnement favorable à l'atteinte de ses objectifs (Ellison et al., 2002). La réhabilitation psychiatrique est souvent complémentaire aux autres services en santé mentale dont le but est la réduction des symptômes positifs et négatifs en ajoutant une composante de fonctionnement et de rôle social (Ellison et al., 2002). L'approche NEAR bénéficie aussi du fait qu'elle combine les bases théoriques de la neuropsychologie, de l'apprentissage, de l'autodétermination, de la psychologie de l'éducation, de la psychologie de la réhabilitation et de la thérapie centrée sur le patient (Medalia et al., 2009). C'est donc une approche toute indiquée pour les patients d'instituts ou d'hôpitaux psychiatriques et c'est pourquoi nous nous y sommes particulièrement intéressés lors de la planification du troisième volet de cette thèse.

1.3.4 Thérapie de remédiation cognitive et *insight*

Bien que les méta-analyses sur la TRC aient démontré son efficacité et son impact sur plusieurs mesures objectives de la cognition (Grynszpan et al., 2011; McGurk et al., 2007; Wykes et al., 2011), il est important de déterminer quelles variations dans l'administration du traitement ou dans les caractéristiques des patients peuvent influencer l'amélioration cognitive. Ces études sont nécessaires pour arriver à offrir une TRC plus efficace et moins coûteuse possible (Wykes et al., 2011). La réponse au traitement demeure très variable chez les patients ayant suivi une TRC, certaines études rapportant entre 40 et 69% de patients améliorant leur performance cognitive, laissant une proportion importante de patients ne montrant pas de bénéfice significatif (Medalia & Richardson, 2005; Vita et al., 2013).

Déjà, il semble que l'approche préconisée (entraînement à répétition, enseignement de stratégies ou les deux), la durée et l'utilisation ou non d'ordinateur n'a pas d'effet significatif sur l'amélioration cognitive (Paquin et al., 2014; Wykes et al., 2011). Si l'on considère plutôt les facteurs liés aux patients, l'âge et le niveau de médication ne semblaient pas non plus affecter les bénéfices cognitifs de la TRC (Wykes et al., 2011). L'analyse de la sévérité des symptômes positifs ou négatifs au début du traitement indique que les patients n'ont pas besoin d'être totalement asymptomatiques pour bénéficier de la TRC : plus le niveau de symptômes avant le début de la TRC était faible, plus grande était la taille d'effet sur l'amélioration de la cognition et même pour les niveaux plus élevés de symptômes, la taille d'effet demeurerait significative (Wykes et al., 2011). Bien entendu, les niveaux de symptômes si sévères qu'ils entravent la participation adéquate à la TRC excluent généralement les patients des études. Les caractéristiques psychologiques des patients qui pourraient influencer les bénéfices de la TRC sont moins étudiées, mais il est important de s'y attarder puisque l'approche que nous préconisons (NEAR) se veut une approche où le patient et ses objectifs personnels sont au cœur du traitement.

La TRC fait partie du domaine des interventions psychosociales et comportementales, comme la psychothérapie par exemple, où les prédispositions psychologiques ou cognitives des patients peuvent influencer les raisons de participation et le niveau d'investissement personnel dans une intervention. L'autocritique face à ses propres difficultés (*insight*) pourrait être un autre facteur affectant l'implication dans l'intervention, plus particulièrement le concept d'*insight* cognitif puisqu'il réfère à la capacité de réflexion sur soi (*self-reflectiveness*) et l'ouverture à réévaluer ses pensées (*self-certainty*)(Beck, Baruch, Balter, Steer, & Warman, 2004). L'*insight* cognitif est habituellement évalué à l'aide d'un court questionnaire appelé le Beck Cognitive Insight Scale (BCIS) (Beck et al., 2004). Ce questionnaire de 15 items présente des énoncés reliés à la réflexion sur soi (p.ex. Parfois, j'ai mal compris l'attitude des autres à mon égard) ou à la certitude de soi (p.ex. Mes interprétations de mes expériences sont définitivement correctes). Le sujet doit cocher la case correspondant à son niveau d'endossement de chaque énoncé (totalement en désaccord - 0, légèrement en accord - 1, fortement en accord - 2, totalement en accord - 3). De cette façon, deux cotes sont obtenues : une cote de réflexion sur soi où une cote élevée indique une bonne capacité de réflexion sur soi, ce qui est favorable à l'*insight*, et une cote de certitude de soi, où une cote élevée indique une trop grande certitude de soi, ce qui est défavorable à l'*insight*. Le niveau d'*insight* cognitif est calculé en soustrayant le score de certitude de soi du score de réflexion de soi, le résultat est donc un score composite d'*insight* cognitif qui sera plus élevé chez quelqu'un qui a une bonne autocritique et qui peut être négatif si quelqu'un possède un niveau élevé de certitude de soi.

Le niveau d'autocritique des patients pourrait avoir une influence sur l'issue de la TRC puisqu'un bon *insight* cognitif a été montré comme étant bénéfique pour l'efficacité d'un autre type d'intervention non pharmacologique en schizophrénie, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Par exemple, l'amélioration du score global au BCIS après 24 séances de TCC de groupe a été significativement corrélée

avec l'amélioration des symptômes positifs et négatifs sur la PANSS (Granholm, Auslander, Gottlieb, McQuaid, & McClure, 2006). Dans une étude plus récente, l'amélioration sur tous les scores du BCIS (score global, score de *self-reflectiveness*, score de *self-certainty*) corrélait avec la réduction des idées délirantes et des hallucinations auditives après la TCC (Perivoliotis et al., 2010). Cette même étude démontrait aussi que les patients présentant un meilleur score total et de *self-reflectiveness* au BCIS avant de débiter la TCC étaient ceux qui ont montré la plus grande amélioration des idées délirantes après l'intervention. Ce lien entre le niveau de base d'*insight* cognitif et la réponse à un traitement non-pharmacologique est aussi supporté par l'étude de Premkumar et ses collaborateurs (2011). Dans cette étude, les patients qui présentaient un niveau plus élevé d'*insight* cognitif (score total du BCIS) avant le début de la TCC étaient ceux qui montraient la plus grande amélioration sur le score total du PANSS (Premkumar et al., 2011). Lorsque les scores du BCIS ont été examinés séparément, un niveau initial plus élevé sur l'échelle de *self-reflectiveness* était associé à une plus grande amélioration du score total au PANSS (Premkumar et al., 2011). Un meilleur *insight* cognitif pourrait donc devenir, pour les patients atteints de schizophrénie, une prédisposition favorable aux interventions non-pharmacologiques qui demandent une implication sur plusieurs semaines ou plusieurs mois, puisque les facteurs évalués par la BCIS reflètent une volonté à reconsidérer ses pensées et à les réévaluer ainsi qu'un niveau de flexibilité propice au changement.

1.3.5 Objectif et hypothèses de la troisième étude

La troisième étude de cette thèse avait pour objectif d'explorer les associations possibles entre l'*insight* cognitif et l'amélioration cognitive suite à la TRC. Pour ce

faire, nous avons implanté un service de TRC accessible aux patients du Programme de Psychose à l'Institut Universitaire en Santé Mentale Douglas.

Puisque l'*insight* cognitif semble bénéfique à l'issue de la TCC, nous avons comme hypothèse que des mesures représentant un niveau élevé d'*insight* sur la BCIS seraient associées à une amélioration cognitive plus importante suite à la TRC. Cette étude est présentée au chapitre 4.

CHAPITRE II : CARACTÉRISATION DES DÉFICITS COGNITIFS À L'AIDE DE LA BATTERIE DE RECHERCHE COGSTATE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UN PREMIER ÉPISODE DE PSYCHOSE

Référence : Benoit, A., Malla, A. K., Iyer, S. N., Joobor, R., Bherer, L., & Lepage, M. (2015). Cognitive deficits characterization using the CogState Research Battery in first-episode psychosis patients. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2(3), 140-145.

COGNITIVE DEFICTS CHARACTERIZATION USING THE COGSTATE RESEARCH BATTERY IN FIRST-EPISODE PSYCHOSIS PATIENTS

Running title: CogState Research Battery in first-episode psychosis

Audrey Benoit ^{a, b}, Ashok K. Malla^{a, c}, Srividya N. Iyer, ^{a, c}, Ridha Joobar^{a, c}, Louis
Bherer^{d, e}, Martin Lepage ^{*, a, b, c}

^aPrevention and Early Intervention Program for Psychoses (PEPP – Montreal), Douglas Mental Health
University Institute, 6875 LaSalle Boulevard, Montreal, (Quebec) H4H 1R3, Canada

^b UQAM, Psychology Department, C.P. 8888 succursale Centre-ville, Montreal (Quebec), Canada
H3C 3P8

^c Department of Psychiatry, McGill University, 1033 Pine Avenue West, Montreal (Quebec), Canada,
H3A 1A1

^d PERFORM, Concordia University, 7200 Sherbrooke St. West, Montreal (Quebec), Canada
H4B 1R6

^e Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, 4545, Queen-Mary St.,
Montreal (Quebec), Canada, H3W 1W4

2.1 Abstract

Several computerized cognitive batteries have been developed and are increasingly used in schizophrenia research. The computer-based CogState Research Battery (CSRB) proposes a test structure which follows MATRICS recommended cognitive domains but lacks direct comparison to pencil and paper batteries in first-episode psychosis (FEP). The aim of this study was to compare performances obtained with the CSRB and a pencil and paper battery in a historical cohort of FEP patients. Among patients entering an early intervention program between 2003 and 2014, separate cohorts completed the traditional pencil and paper cognitive battery ($n=182$) and the CSRB ($n=97$). Composite z-scores were derived using normative data of matched controls ($n=64$ pencil and paper, $n=69$ CSRB) and were compared between the two batteries for the 7 cognitive domains. The cohort tested using the CSRB performed better on processing speed, attention, visual memory, and verbal memory than the cohort tested using the pencil and paper battery (all $p<0.001$). Performance did not differ between the two types of batteries for the working memory, executive functions, and social cognition domains. Cognitive profiles identified in the two patient cohorts were similar, with verbal memory being the most impaired domain. Better performances on the CSRB may be primarily due to the minimal demand of the computerized tests on graphomotor abilities and reading speed compared to the pencil and paper tests. Our investigation offers a better understanding on how the results obtained with computerized batteries may compare to earlier work done with traditional tests.

Keywords

Cognitive testing, computerized, first-episode psychosis, processing speed, schizophrenia

2.2 Introduction

In recent years, computerized cognitive batteries have been increasingly used in schizophrenia research, particularly in randomized-control trials which require retesting participants. This testing modality is attractive to researchers for many reasons, namely precise stimulus presentation and response recording, automated administration and scoring, reduced administration and scoring time, and the possibility of multiple equivalent alternative forms (Collie, Darby, et al., 2001; Collie et al., 2003). It is important to better understand how the results from such batteries compare to previous reports using traditional pencil and paper neuropsychological tests. So far, research focusing on computerized neurocognitive batteries involved mostly patients with chronic schizophrenia and investigated their construct validity (Forbes et al., 2012; Irani et al., 2012; Pietrzak, Olver, et al., 2009; Pietrzak, Snyder, et al., 2009; Ritsner et al., 2006; Silverstein et al., 2010; Snyder et al., 2008; Yoshida et al., 2011).

The use of computerized cognitive batteries in the early phases of schizophrenia or related psychotic disorders has not yet been sufficiently validated. The CogState Research Battery's (CSRB) structure follows the recommended MATRICS cognitive domains of processing speed, attention, working memory, visual learning and memory, verbal learning and memory, executive functions, and social cognition for research in schizophrenia (Nuechterlein et al., 2004). This battery has been compared with the pencil and paper MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in chronic schizophrenia patients (Pietrzak, Olver, et al., 2009). Strong correlations were found between the performance on each test of the CSRB and the MCCB in controls and patients samples and sensitivity to deficits was comparable (Pietrzak, Olver, et al., 2009). To date, the CSRB has not been directly compared to a pencil and paper battery in a sample of patients experiencing psychosis in first-episode

psychosis (FEP). It is unclear whether resulting cognitive performance would be equivalent in this population since factors like age, familiarity with computers, and inclusion of all subtypes of psychosis in a sample of mostly out-patients as opposed to samples limited to schizophrenia or low-functioning patients may influence the outcome.

This study aims to compare the cognitive performance of FEP patients as measured by two different batteries covering the 7 MATRICS-suggested cognitive domains; one in conventional pencil and paper form and the other in computerized form. Since 2003, patients enrolled in the Prevention and Early Intervention Program for Psychoses (PEPP-Montreal) are recruited for cognitive testing. In 2010, the program switched from their pencil and paper battery to the CSRB, giving us the unique opportunity to compare the results of these batteries in a historical cohort design. Since we are studying a FEP cohort, we expect their level of cognitive impairment to be milder than what was reported in Pietrzak and colleagues' (Pietrzak, Olver, et al., 2009) investigation of patients who have been ill for an average of 20 years. We also predict that cognitive profiles will be similar between the two batteries but that performance may differ when separate cognitive domains are compared according to testing modalities.

2.3 Methods

Participants

All patients were recruited and treated through the PEPP-Montreal, a specialized early intervention service at the Douglas Mental Health University Institute in Montreal, Canada. Patients aged 14 to 35 years from the local catchment area suffering from affective and non-affective psychosis were admitted to the program, the majority as out-patients. Patients enrolled had not taken antipsychotic medication

for more than one month, and had an IQ above 70. Diagnoses were established according to the Structured Clinical Interview for DSM-IV (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1998) and confirmed between two senior research psychiatrists co-authors of this study (A.M. & R.J.). For complete program details see (A. Malla et al., 2003) or <http://www.douglas.qc.ca/clinical-services/adults/specialized/pepp/contact.asp?l=e>). All patients entering the program were presented information regarding a longitudinal study of cognition outcome in FEP and data from patients who signed the consent form was used in this study.

Healthy control participants were recruited from the community for the same longitudinal study and were matched for age, gender and parental socioeconomic status (SES) to the patients. Inclusion criteria for healthy controls included no history of Axis I disorders, neurological diseases, or traumatic brain injury, and no first-degree family member suffering from schizophrenia or related psychosis. Research protocols were approved by the Douglas Mental Health University Institute research ethics board and McGill University Faculty of Medicine review board.

At the time of this analysis, 521 patients met the inclusion criteria for this study. Of those, 87 refused to sign the consent form, 104 could not be scheduled for testing and 51 had incomplete neuropsychological data, and were thus excluded. Final analyses include 182 patients and 64 healthy controls who completed the pencil and paper battery and 97 patients and 69 controls who completed the CSRB.

Patients with complete neuropsychological data did not differ from those with missing data on sex ($\chi^2=1.472$, $p=0.225$) or age ($t=1.403$, $p=0.152$). However, patients who did not complete the evaluation had significantly lower symptom levels on the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS; (N.C. Andreasen, 1984b) ($t=2.430$, $p=0.015$) and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; (N.C. Andreasen, 1984a) ($t=2.153$, $p=0.032$). Patients with more severe

symptoms may have been utilizing clinical services more frequently and consequently may have been easier to schedule for testing compared to patients with minimal symptoms who visited the clinic less frequently. The demographic information for the groups included in the main analyses can be found in Table 1.

Measurements

All patients were approached within the first 6 months of their entry to the PEPP-Montreal treatment program to undergo a cognitive assessment. Between 2003 and 2010, the battery used for cognitive testing was a traditional pencil and paper battery. In September 2010, a new testing protocol was put in place, and the traditional battery was replaced with the CSRB and therefore, the type of cognitive assessment could not be randomized. During the same period, healthy controls were also tested with the pencil and paper battery, then the CSRB. Cognitive assessments of patients were done on average 13.74 weeks (median: 8.29) after intake into treatment for those who were tested with the pencil and paper battery and 16.18 weeks (median: 9.86) after intake for those who were tested with the CSRB, however the difference was not statistically significant ($t=-0.920$, $p=0.358$). Assessments were scheduled when the treatment team found the patients stable enough to sit through the session, but were not necessarily asymptomatic. The cognitive testing was done on site at PEPP-Montreal by trained research staff or graduate students under the supervision of an accredited neuropsychologist (M.L.) for both pencil and paper and CSRB protocols. Regarding the CSRB administration, the evaluator remained in the room while each patient underwent testing to explain the tasks, verify that they were performed optimally and record any relevant observations. This also ensured that data was recorded properly, therefore only two patients had incomplete data among those eligible for the CSRB, due to a computer problem (excluded due to incomplete data: pen & paper: 15%, CSRB: 1%; $\chi^2=22.31$, $p<0.001$).

Demographic and clinical data

The following information was collected at the time of neurocognitive testing: age, type and dosage of antipsychotics taken daily, and parental SES measured with the Hollingshead two-factor index (Hollingshead, 1965). Symptom assessments with the SAPS and SANS are done at multiple predetermined time-points during the course of treatment and ratings done within a month of cognitive testing were used if available. The SANS total score was calculated without the attention items because of their overlap with the cognitive variables. We also removed the items pertaining to poverty of content of speech (alogia scale) and inappropriate affect (affective flattening scale) since studies using factor analysis have shown them to belong to the disorganized symptom cluster (Liddle, 1987; A. K. Malla, Norman, Williamson, Cortese, & Diaz, 1993). All other items of the affective flattening and alogia scale were used as well as all items of the avolition-apathy and anhedonia-asociality scales. Antipsychotic doses were converted to chlorpromazine equivalents according to the literature (Jensen, 2010; Leucht et al., 2014; Scott W Woods, 2003) to allow comparison between patient groups.

Neurocognitive Batteries

The tests comprising each battery and their outcome measures are described in Table 2. The pencil and paper battery took approximately 2 hours to administer, while the CSRB took 1 hour.

Statistical analyses

A composite score was calculated for each cognitive domain in both neurocognitive batteries by averaging the z-scores for all tests within each domain and an overall composite score was calculated for each battery by averaging z-scores of all individual tests. The performance of the matched control groups was used as normative data to derive these z-scores. To verify matching, the two patient groups and the two control groups were compared on age and number of years of education using one-way ANOVAs, and on sex and parental SES with Chi-square tests. The cognitive performances of the two-patient groups were compared using a mixed-design ANOVA with cognitive domain as the within group factor and type of neurocognitive battery as the between group factor. Independent t-tests were used to compare antipsychotic dosage and symptom totals.

All analyses were conducted using SPSS version 20 (SPSS, Chicago, IL, USA) and two-tailed tests were used with a critical p -value of 0.05, except where noted. A log transformation was used for Visual Reproduction immediate and delayed recall data and a square root transformation was used for Logical Memory, recognition as there was significant negative skewness. All other variables were normally distributed.

2.4 Results

Demographic variables

The 4 participant groups did not differ on age, gender or parental SES but patients had fewer years of education than controls (see Table 1). The two patient groups differed significantly on their average total dose of antipsychotics taken daily ($p=0.019$) and symptom levels ($p=0.036$ for SAPS and $p=0.015$ for SANS) at time of

testing. Correlations were explored between these variables and cognitive performance yielding only weak coefficients and therefore were not used as covariates in the main analysis. At the time of cognitive testing, total dose of antipsychotics taken daily showed its strongest correlation with processing speed ($r=-0.232$), SANS total score's strongest correlation was with verbal memory ($r=-0.241$) and the highest correlation coefficient found for the SAPS total score was with attention ($r=-0.128$).

Cognitive performance

The interaction between cognitive domains and type of cognitive battery used was statistically significant ($F_{(6,1662)}=18.63$, $p<0.001$, partial $\eta^2=0.06$) and therefore post-hoc comparisons were performed on each domain corrected for multiple comparisons ($p=0.05/7$). The cohort tested using the CSRB performed better on the domains of processing speed (variance explained: 31%), attention (variance explained: 15%), visual memory (variance explained: 7%), and verbal memory (variance explained: 5%) than the cohort tested using the pencil and paper battery (all $p<0.001$). Performance did not differ between the cohorts tested using the two types of batteries in the working memory ($p=0.16$, variance explained: 1%), executive functions ($p=0.26$, variance explained: 0%), and social cognition domains ($p=0.14$, variance explained 1%). Figure 1 shows the cognitive profiles obtained. Table 3 reports patients' z-scores for individual tests.

A significant main effect of type of neurocognitive battery used was found ($F_{(1,277)}=36.88$, $p<0.001$, partial $\eta^2=0.12$) where patients who did the CSRB performed better overall than those who were tested on the pencil and paper battery. There was also a main effect of cognitive domain ($F_{(6,1662)}=24.84$, $p<0.001$, partial $\eta^2=0.08$) indicating that level of impairment was not similar on all cognitive

domains when results on both batteries were combined. Performance on processing speed was significantly better than that of all other domains (all $p < 0.01$). Verbal memory was significantly more impaired than all other domains (all $p \leq 0.001$) whereas performance on attention, working memory, visual memory, and executive functions did not significantly differ (all $p > 0.1$). Social cognition performance was not different from attention and working memory but patients had a significantly better performance on the social cognition domain compared to executive functions ($p = 0.03$).

2.5 Discussion

The goal of this study was to compare impairment levels of FEP patients on a traditional pencil and paper cognitive battery and the computerized CSRB. Performance on working memory, executive functions and social cognition did not significantly differ but processing speed, attention, visual and verbal memory performance of patients was better when assessed with the CSRB (see Figure 1). We also observed that verbal memory was the most impaired domain regardless of type of battery used. Keeping in mind the limitations of our research design, we have gained a better understanding of the advantages that each battery has to offer. Overall, the pencil and paper battery is more sensitive to deficits in some domains, while sensitivity is similar to that of the CSRB in others. Other than the considerably reduced administration and scoring time required by the CSRB, it should be noted that fewer patients were excluded from analyses due to incomplete data using the CSRB compared to the pencil and paper battery. It is fundamental to keep these differences in mind when deciding which testing modality is best suited to a particular research question. We believe the possible explanations for the differences in processing speed, attention and memory pertain mostly to the nature of the tasks used, and therefore how cognitive domains are operationalized in each battery.

The most striking difference between batteries is in the processing speed and attention. An important factor which could explain this variation is the difference in graphomotor ability. The pencil and paper battery uses a variety of tasks in the processing speed and attention domains which require writing or tracing (Digit Symbol Coding, Trail A, D2) while this process is completely eliminated in the computerized tasks. This could mean that even in the very early stages of treatment, patients may show some fine motor skills difficulties, however this remains to be directly studied. Some reports suggest that even short neuroleptic exposure can have an impact on fine motor speed in patients when compared to controls (Grootens et al., 2009; Krieger, Lis, & Gallhofer, 2001). Interestingly, we found that patients tested with the pencil and paper battery were on average more medicated than those who did the CSRB based on chlorpromazine equivalents. However, this may be an artifact of the conversion formulas: the prescription profile across the 11-year span of our data collection shows a significant difference in the proportion of patients taking oral versus injectable antipsychotics (pencil and paper: 7% injectable, CSRB: 22% injectable; $\chi^2=10.48$, $p=0.001$). When converting injectable medication to chlorpromazine equivalents the only available formula is for the oral form of the same molecule but the minimum efficient dose may not be the same. Further investigations are needed to evaluate the best conversion factor for commonly prescribed injectable antipsychotics to chlorpromazine equivalents.

The Stroop test was used in the processing speed and attention domains for the pencil and paper battery. In addition to the increased complexity of the reading-based task compared to the reaction-time based CSRB tasks, Stroop performance has been shown to correlate with level of education (Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen, & Jolles, 2006), which could have further disadvantaged the patients on the pencil and paper protocol. Furthermore, the tasks comprising the processing speed and attention domains of the pencil and paper battery require more complex

processing than those used to compose the same domains in the CSRB. Specifically, the Digit Symbol Coding task relies on many other cognitive skills over and beyond processing speed, namely visual scanning, attention, working memory, and mental flexibility among others. Performance on this task is one of the most impaired in schizophrenia among traditional neuropsychological tests (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007); however, in the CSRB, processing speed is operationalized differently and this leads to discrepant results. Similarly, the Stroop word-reading condition is known to activate the lexical pathway while the CSRB avoids demands on language in most tasks by using playing cards as stimuli, which reduces cultural confounds.

Visual memory and verbal memory performances were also significantly different between batteries. Graphomotor ability could have been a factor in these domains as well, since the WMS-III Visual Reproduction requires drawing whereas the CSRB visual memory tasks do not. Furthermore, the CSRB tasks rely less on recall than recognition, unlike the pencil and paper tasks, and although still impaired, deficits in recognition are not as prominent as those of recall (Pelletier, Achim, Montoya, Lal, & Lepage, 2005) and this may have influenced the results. As for the verbal memory, it remains the most impaired cognitive domain regardless of battery used. Compared to the performance of healthy controls, FEP patients did better when asked to recall a list of words which can be grouped in 3 semantic categories than when asked to recall short stories. Both these tasks offer the possibility of using semantic information to improve performance but the list presentation provides increased structure and therefore supports better encoding. However a finer analysis of the encoding and recall strategies would be needed to better explain this difference.

Our results differed from those obtained in a previous validation study of CSRB in chronic schizophrenia. Pietrzak and colleagues (2009a) which concluded that both batteries were equally sensitive to detect cognitive deficits since the effect sizes for the composite scores were of -1.50 for both the CSRB and MATRICS battery

(Pietrzak, Olver, et al., 2009). The effect sizes in our investigation were smaller in our pencil and paper battery ($d=-1.03$) and CSRB ($d=-0.48$). This is most likely due to the differences in clinical characteristics of patients between the two studies. While Pietrzak and colleagues (2009a) limited their investigation to schizophrenia, our cohort includes other types of FEP such as patients with bipolar disorder and major depression disorder which are known to be less cognitively impaired than first-episode schizophrenia patients (Barch, 2009; Hill et al., 2009). It should be noted also that Pietrzak and colleagues (2009a) did not use all the CSRB tasks available in the software (one task per cognitive domain except for working memory was used) and this may have influenced patient performance differently (Pietrzak, Olver, et al., 2009).

Limitations

This study has some limitations. First, the administration of the two types of batteries could not be randomized or counter-balanced since this is a historical cohort study. Second, there were significant differences between the two patient groups in symptoms at the time of testing. These differences could be partly explained by the 3 week difference in the administration of the battery between the two groups even though this difference was not significant, or, as stated earlier, an artifact of the available chlorpromazine equivalents conversion equations. As noted earlier, the symptom severity was not assessed on the day of cognitive testing but within 1 month of testing, which may not always reflect precisely the symptom severity on the day of testing. Finally, the number of patients in each group were uneven and this may have affected the magnitude of statistical effects calculated.

Conflict of interest statement

Dr Ridha Joober sits on the advisory boards and speakers' bureaus of Pfizer Canada, Janssen Ortho Canada, BMS and Sunovion, Myelin Canada, Otsuka Canada and Perdue Pharmaceuticals; he has received grant funding from AstraZeneca and Lundbeck Canada as well as honoraria from Janssen Ortho Canada, Shire and from Pfizer Canada for CME presentations and royalties from Henry Stewart talks. Dr Ashok K. Malla is supported by the Canada Research Chair and has received grant and research support from Pfizer, Janssen-Ortho, AstraZeneca, and Bristol-Myers-Squibb, Dr Martin Lepage has received honoraria from Janssen-Ortho & Lilly, is on the advisory board for Roche Canada and has a research grant from Otsuka. All other authors declare that they have no potential conflict of interest.

Acknowledgements

The authors thank the PEPP-Montreal research staff and clinicians for their help with recruitment and clinical assessments of patients. The work was funded by operating grants from the Canadian Institutes of Health Research under Grant #68961 and the Sackler Foundation.

2.6 References

Andreasen, N.C., 1984a. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City.

Andreasen, N.C., 1984b. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City.

Barch, D.M., 2009. Neuropsychological abnormalities in schizophrenia and major mood disorders: similarities and differences. *Current psychiatry reports* 11(4), 313-319.

Collie, A., Darby, D., Maruff, P., 2001. Computerised cognitive assessment of athletes with sports related head injury. *British journal of sports medicine* 35(5), 297-302.

Collie, A., Maruff, P., Darby, D.G., McStephen, M., 2003. The effects of practice on the cognitive test performance of neurologically normal individuals assessed at brief test-retest intervals. *J Int Neuropsychol Soc* 9(3), 419-428.

Dickinson, D., Ramsey, M.E., Gold, J.M., 2007. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64(5), 532-542.

First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 1998. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P & SCID-I/NP), Version 2. New York Psychiatric Institute, Biometrics Research, New York.

Forbes, F., Galletly, C., Liu, D., Tyllis, P., Clark, C.R., 2012. Assessing cognition in schizophrenia: a comparison of clinician and computerized test administration. *Appl Neuropsychol Adult* 19(1), 9-15.

Grootens, K.P., Vermeeren, L., Verkes, R.J., Buitelaar, J.K., Sabbe, B.G., van Veelen, N., Kahn, R.S., Hulstijn, W., 2009. Psychomotor planning is deficient in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 107(2-3), 294-302.

Hill, S.K., Reilly, J.L., Harris, M.S., Rosen, C., Marvin, R.W., Deleon, O., Sweeney, J.A., 2009. A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophr Res* 113(2-3), 167-175.

Hollingshead, A., 1965. Two-Factor Index of Social Position. Yale University Press, New Haven, CN.

Irani, F., Brensinger, C.M., Richard, J., Calkins, M.E., Moberg, P.J., Bilker, W., Gur, R.E., Gur, R.C., 2012. Computerized neurocognitive test performance in schizophrenia: a lifespan analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 20(1), 41-52.

Jensen, B., Regier, L.D., 2010. Drug Comparison Charts, 7th Edition ed. RxFiles Academic Detailing Program, Saskatoon, Saskatchewan, p. 118.

Krieger, S., Lis, S., Gallhofer, B., 2001. Cognitive subprocesses and schizophrenia. A. Reaction-time decomposition. *Acta Psychiatr Scand* 104(s408), 18-27.

Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M.X., Woods, S.W., Davis, J.M., 2014. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophr Bull* 40(2), 314-326.

Liddle, P.F., 1987. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *The British journal of psychiatry* 151(2), 145-151.

Malla, A., Norman, R., McLean, T., Scholten, D., Townsend, L., 2003. A Canadian programme for early intervention in non-affective psychotic disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 37(4), 407-413.

- Malla, A.K., Norman, R.M., Williamson, P., Cortese, L., Diaz, F., 1993. Three syndrome concept of schizophrenia: a factor analytic study. *Schizophrenia research* 10(2), 143-150.
- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., Heaton, R.K., 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72(1), 29-39.
- Pelletier, M., Achim, A.M., Montoya, A., Lal, S., Lepage, M., 2005. Cognitive and clinical moderators of recognition memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research* 74(2), 233-252.
- Pietrzak, R.H., Olver, J., Norman, T., Piskulic, D., Maruff, P., Snyder, P.J., 2009a. A comparison of the CogState Schizophrenia Battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 31(7), 848-859.
- Pietrzak, R.H., Snyder, P.J., Jackson, C.E., Olver, J., Norman, T., Piskulic, D., Maruff, P., 2009b. Stability of cognitive impairment in chronic schizophrenia over brief and intermediate re-test intervals. *Hum Psychopharmacol* 24(2), 113-121.
- Ritsner, M.S., Blumenkrantz, H., Dubinsky, T., Dwolatzky, T., 2006. The detection of neurocognitive decline in schizophrenia using the Mindstreams Computerized Cognitive Test Battery. *Schizophr Res* 82(1), 39-49.
- Silverstein, S.M., Jaeger, J., Donovan-Lepore, A.M., Wilkniss, S.M., Savitz, A., Malinovsky, I., Hawthorne, D., Raines, S., Carson, S., Marcello, S., Zukin, S.R., Furlong, S., Dent, G., 2010. A comparative study of the MATRICS and IntegNeuro cognitive assessment batteries. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 32(9), 937-952.

Snyder, P.J., Jackson, C.E., Piskulic, D., Olver, J., Norman, T., Maruff, P., 2008. Spatial working memory and problem solving in schizophrenia: the effect of symptom stabilization with atypical antipsychotic medication. *Psychiatry Res* 160(3), 316-326.

Van der Elst, W., Van Boxtel, M.P., Van Breukelen, G.J., Jolles, J., 2006. The Stroop Color-Word Test influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment* 13(1), 62-79.

Wolf, F.M., 1986. *Meta-analysis: Quantitative methods for research synthesis*. Sage University papers: Quantitative applications in the social sciences, Beverly Hills.

Woods, S.W., 2003. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 64(6), 663-667.

Yoshida, T., Suga, M., Arima, K., Muranaka, Y., Tanaka, T., Eguchi, S., Lin, C., Yoshida, S., Ishikawa, M., Higuchi, Y., Seo, T., Ueoka, Y., Tomotake, M., Kaneda, Y., Darby, D., Maruff, P., Iyo, M., Kasai, K., Higuchi, T., Sumiyoshi, T., Ohmori, T., Takahashi, K., Hashimoto, K., 2011. Criterion and construct validity of the CogState Schizophrenia Battery in Japanese patients with schizophrenia. *PloS one* 6(5), e20469.

Table 1 - Demographic and clinical variables

| | Patients Paper group (n=182) | Patients CSRB group (n=97) | Controls Paper group (n=64) | Controls CSRB group (n=69) | Statistic | <i>p</i> |
|--|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| Age | 23.71(3.63) | 24.09(5.10) | 24.09(2.91) | 24.77(6.39) | $F=0.929$ | 0.427 |
| Gender (M:F) | 129:53 | 76:21 | 43:21 | 49:20 | $\chi^2=2.826$ | 0.419 |
| Parental SES ^{a,b} | 2.86(1.10) | 2.71(1.01) | 3.00(0.95) | 2.79(0.99) | $\chi^2=10.018$ | 0.349 |
| Years of education ^c | 11.74(2.34) | 11.85(2.40) | 14.61(2.51) | 13.57(2.04) | $F=26.837$ | <0.001 |
| Antipsychotics total dose (mg/day in clz equivalents) ^a | 484.40(859.34) | 312.56(243.71) | -- | -- | $t=2.370$ | 0.019 |
| Symptom levels ^a | | | | | | |
| SAPS total | 15.18(15.96) | 11.40(12.54) | -- | -- | $t=2.110$ | 0.036 |
| SANS total | 24.41(13.44) | 20.19(12.49) | -- | -- | $t=2.444$ | 0.015 |

^a Due to incomplete records sample sizes are as follows for Parental SES: Patients Paper group n=113, Patients CSRB group n=36, Controls Paper group n=63 and Controls CSRB group n=67; for Years of education: Patient Paper n=177, Patients CSRB n=85, Controls Paper n=61, Controls CSRB n=68; for Antipsychotics total dose: Patient Paper group n=159, Patients CSRB group n=97; for SAPS total: Patients Paper group n=171, Patients CSRB group n=91; and for SANS total: Patients Paper group n=170, Patients CSRB group n=88

^b Hollingshead parental socio-economic status, in which 1=highest and 4=lowest

^c Post-hoc analyses show: Patient Paper, Patient CSRB < Controls Paper, Controls CSRB

Table 2 - Batteries and tests descriptions

| Cognitive domain | Pen & Paper Battery | | CogState Research Battery | | |
|------------------|---------------------------------------|--|---------------------------|--|---|
| | Test | Outcome measure | Test | Test description | Outcome measure |
| Processing speed | Digit symbol ^a | Number of correct symbols in 120s | Groton Maze Chase Test | Click the tiles of a grid to trace the path of a target which moves when it is reached. | Average number of correct moves per second |
| | Trail Making Test A ^b | Completion time | Detection task | Click as soon as a playing card turns over. | Average reaction time for correct responses |
| | Stroop Test – Word ^c | Number of correct words read in 1min | | | |
| | Stroop Test – Color ^c | Number of correct colors named in 1min | | | |
| Attention | D2 test ^d | Concentration performance | Identification task | Determine whether a playing card is red or black as fast as possible after it has flipped over by clicking the left or right mouse button. | Response accuracy |
| | Stroop Test – Inhibition ^c | Number of correct colors named in 1min | | | |
| Working memory | Digit Span ^a | Raw score | One-back task | Determine whether the current playing card shown is the same or different from the previous one or the second-previous one. | Response accuracy |
| | Corsi Spatial Span ^e | Raw score | Two-back task | | |

| | | | | | |
|---------------------|---|-----------|--|---|--|
| Visual memory | Visual Reproduction – Immediate Recall ^e | Raw score | One-Card Learning task | Click the left mouse button if he or she had seen the playing card shown previously during the task. | Response accuracy |
| | Visual Reproduction – Delayed Recall ^e | Raw score | Continuous Paired Associate | Learn and remember abstract pictures hidden beneath different locations on the screen. | Response accuracy |
| | | | Groton Maze Learning task – Delayed Recall | Find the hidden pathway by clicking tiles while avoiding to click tiles located diagonally to the last correct tile, click the same tile twice or move backwards on the previously discovered pathway. This is done over 5 trials. At the end of the test battery the participant is asked to remember the hidden pathway previously learned. | Total number of errors |
| Verbal Memory | Logical Memory – Immediate Recall ^e | Raw score | International Shopping List – Immediate Recall | A list of 16 words is read to the participant for 3 consecutive trials, after each trial the participant is asked to recall as many of the words as possible. Participants are also asked to recall as many words as possible at the end of the test battery. | Total number of words recalled over 3 trials |
| | Logical Memory – Delayed Recall ^e | Raw score | International Shopping List – Delayed Recall | | Total number of words recalled |
| | Logical Memory – Recognition ^e | Raw score | | | |
| Executive functions | Block design ^a | Raw score | Groton Maze Learning task | As described above | Total number of errors after 5 trials |

| | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--|---|-------------------|
| Trail Making Test B ^b | Completion time | Set-Shifting Task | A playing card appears on the screen, if the word “color” appears above the card, the participant has to guess whether red or black is correct, if the word is “number” they have to guess whether the number on the card is correct. Feedback is provided with each response to teach the participant the underlying rule of each trial which changes without warning, participants are told at the beginning of the task that the correct card will change throughout. | Response accuracy | |
| Social Cognition | Missing Cartoons ^f | Number of correct responses | Social- Emotional Cognition task | The participant is shown 4 pictures at a time and must decide which one is different from the others as quickly as possible. Stimuli include emotional faces or eyes. | Response accuracy |

^a(Wechsler, 1997a)

^b(Reitan, 1992)

^c(Stroop, 1935)

^d(Brikenkamp & Zillmer, 1998)

^e(Wechsler, 1997b)

^f(O'Sullivan & Guilford, 1976)

Table 3 - Z-scores for individual neurocognitive tests

| Pen & Paper (n=182) | | | CSRB (n=97) | |
|---------------------|--|---------------|--|---------------|
| Cognitive domain | Test | z-score M(SD) | Test | z-score M(SD) |
| Processing speed | Digit symbol | -1.35(1.05) | Groton Maze Chase Test | 0.15(1.00) |
| | Trail Making Test A | -0.39(1.26) | Detection task | 0.57(1.58) |
| | Stroop Test – Word | -0.96(1.11) | | |
| | Stroop Test – Color | -1.22(1.22) | | |
| Attention | D2 test | -1.38(1.23) | Identification task | -0.19(1.14) |
| | Stroop Test – Inhibition | -0.84(1.05) | | |
| Working memory | Digit Span | -0.76(0.97) | One-back task | -0.54(1.23) |
| | Corsi Spatial Span | -0.77(0.98) | Two-back task | -0.66(1.27) |
| Visual memory | Visual Reproduction – Immediate Recall | -1.06(1.36) | One-Card Learning task | -0.52(1.24) |
| | Visual Reproduction – Delayed Recall | -1.09(1.07) | Continuous Paired Associate | -0.33(0.80) |
| | | | Groton Maze Learning task – Delayed Recall | -0.76(1.40) |
| Verbal Memory | Logical Memory – Immediate Recall | -1.66(1.19) | International Shopping List – Immediate Recall | -1.00(1.34) |
| | Logical Memory – Delayed Recall | -1.30(1.08) | International Shopping List – Delayed Recall | -0.77(1.25) |

| | | | | |
|---------------------|---------------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------|
| | Logical Memory – Recognition | -1.27(1.32) | | |
| Executive functions | Block design | -0.67(1.21) | Groton Maze Learning task | -0.55(1.31) |
| | Trail Making Test B | -1.14(1.38) | Set-Shifting Task | -0.94(1.39) |
| Social Cognition | Missing Cartoons | -0.69(1.09) | Social- Emotional Cognition task | -0.48(1.22) |

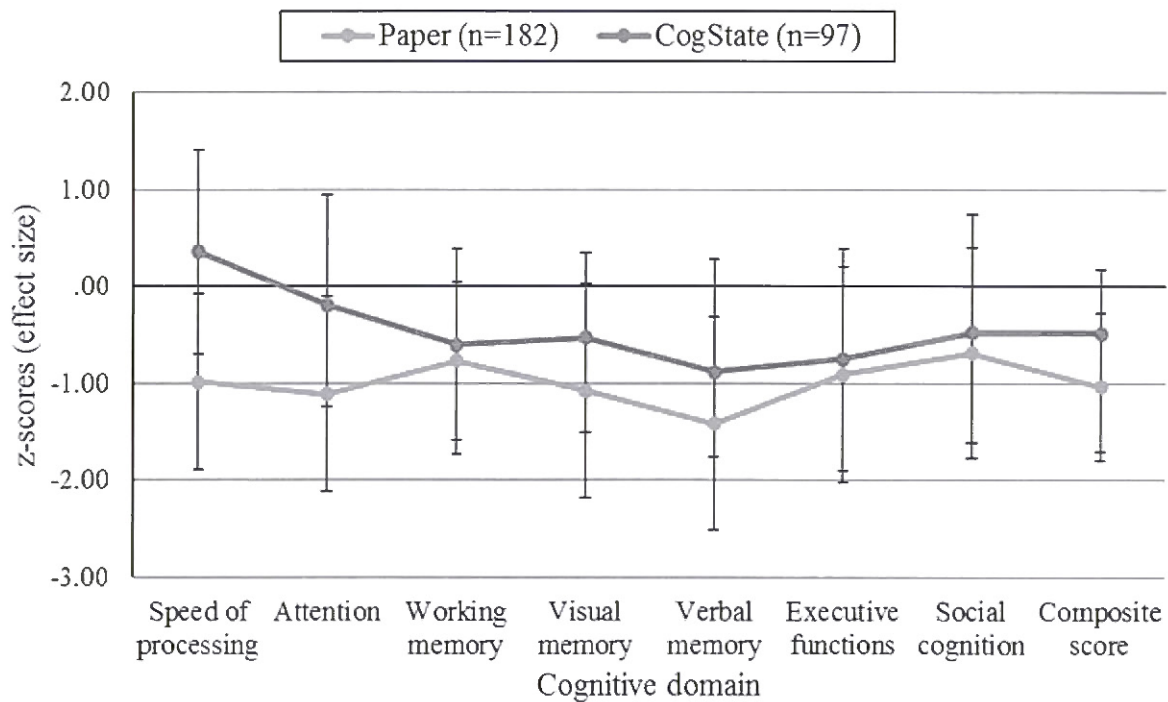


Figure 1 - Cognitive performance of patients on the pencil and paper battery and the CSRb

Note: Shown on the y-axis are the average z-scores for each cognitive domain and the overall average z-score for each battery which can be interpreted as a Cohen's d since controls performance was used to derive the patients' z-scores and therefore the control groups have a mean of 0 and a standard deviation of 1 (Wolf, 1986).

CHAPITRE III : SUIVI DE LA PERFORMANCE MNÉSIQUE SUR 12 MOIS EN LIEN AVEC L'ATTEINTE DE LA RÉMISSION SYMPTOMATIQUE LORS D'UN PREMIER ÉPISODE DE PSYCHOSE

Référence : Benoit, A., Bodnar, M., Malla, A. K., Joober, R., Bherer, L., & Lepage, M. (2014). Changes in memory performance over a 12-month period in relation to achieving symptomatic remission after a first-episode psychosis. *Schizophrenia research*, 153(1), 103-108

3.1 Préambule

Nous avons constaté, suite à la première étude de cette thèse, que peu importe le mode d'évaluation des patients présentant un PEP, la mémoire verbale demeurait le domaine cognitif le plus touché par rapport aux performances des sujets contrôles. Cette particularité avait déjà été mise en lumière dans des études précédentes de notre groupe impliquant des échantillons de patients PEP. La mémoire verbale semblait avoir une signification particulière pour la rémission symptomatique précoce. Nous avons donc poursuivi cette avenue d'investigation et développé une étude qui s'intéresserait particulièrement à la mémoire verbale chez les patients PEP.

Changes in memory performance over a 12-month period in relation to achieving symptomatic remission after a first-episode psychosis

Audrey Benoit ^{a, b} audrey.benoit@douglas.mcgill.ca
 Michael Bodnar ^{a, c} michael.bodnar@douglas.mcgill.ca
 Ashok K. Malla ^{a, d} ashok.malla@douglas.mcgill.ca
 Ridha Joobar ^{a, d} ridha.joobar@douglas.mcgill.ca
 Louis Bherer ^e louis.bherer@concordia.ca
 Martin Lepage ^{*, a, b, c, d} martin.lepage@mcgill.ca

^a Prevention and Early Intervention Program for Psychoses (PEPP – Montreal), Douglas Mental Health University Institute, 6875 LaSalle blvd., Montréal (Québec) H4H 1R3, CANADA.

^b Université du Québec À Montréal, Psychology Department, 320 Sainte-Catherine Street East, Montréal (Québec) H3C 3P8, CANADA

^c McGill University, Department of Psychology, 1205 Dr. Penfield Avenue Montréal (Québec) H3A 1B1, CANADA

^d McGill University, Department of Psychiatry, 1033 Pine Avenue West, Montréal (Québec) H3A 1A1, CANADA

^e Concordia University, PERFORM Center, 7141 Sherbrooke Street West, Montréal (Québec) H4B 1R6, CANADA

3.2 Abstract

With the introduction of a clear definition of symptomatic remission from the Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG), studies have sought to characterize cognitive functioning in remitted and non-remitted schizophrenia patients. However, most investigations of cognition and remission are cross-sectional or used samples of chronically ill patients. Therefore, the aim of this study was to compare cognitive performance between remitted and non-remitted first-episode psychosis (FEP) patients longitudinally. Seventy patients were categorized as remitted ($n=17$) or non-remitted ($n=53$) using the full RSWG criteria after being treated for approximately 15 months, during which cognition was evaluated twice. Since our previous investigations in FEP have isolated verbal memory as a potential cognitive marker of symptomatic remission, analyses were limited to verbal, visual and working memory. We have found that non-remitted patients had a significantly worse verbal memory performance than remitted patients after 3 months ($F_{(1,68)}=6.47$, $p=0.006$) and 15 months of treatment ($F_{(1,68)}=19.49$, $p<0.001$). Visual memory was also significantly lower in non-remitted patients compared those in remission but only at initial assessment ($F_{(1,68)}=8.21$, $p=0.003$) while working memory performance was similar at both time points. Our findings suggest that verbal memory may be a specific and stable marker of clinical remission in FEP

patients. This cognitive domain can easily be evaluated at treatment intake in the hope of identifying early on patients who are less likely to remit.

Keywords: first-episode psychosis, remission, cognitive marker, verbal memory, longitudinal

3.3 Introduction

A substantial proportion of patients with a first episode of psychosis do not respond adequately to treatment. Previous reports found symptomatic remission rates for both positive and negative symptoms ranging from 22% to 62% within the first years of treatment (Cassidy, Norman, Manchanda, Schmitz, & Malla, 2010; Emsley et al., 2008; Ventura et al., 2011), which leaves a significant proportion of patients struggling with prominent symptoms. These recent investigations of remission used the Remission in Schizophrenia Working Group (RSWG) criteria for symptomatic remission (N. C. Andreasen et al., 2005) according to which patients are remitted when they show mild severity or less on 8 key symptoms, reflecting the 5 diagnostic criteria in the DSM-IV, for at least 6 consecutive months (N. C. Andreasen et al., 2005). The introduction of this definition has made it easier to operationalize the concept of remission in schizophrenia and to characterize patients who do not respond favorably to usual treatment.

Since then, studies investigated the particularities of cognitive performances in remitted and non-remitted patients using the RSGW definition. Non-remitted patients were shown to perform significantly worse than remitted patients in the domains of verbal learning and memory (Bodnar et al., 2011; Bodnar, Malla, Joober, & Lepage, 2008a; Helldin et al., 2006), inhibition and executive functions (Hofer et al., 2011a; Meesters et al., 2013; Yun da et al., 2011b), attention (Hofer et al., 2011a), visuospatial skills (Eberhard, Levander, & Lindstrom, 2009a) and social cognition (Ciudad et al., 2009; Montreuil et al., 2010). However some studies failed to detect cognitive differences between these subgroups of patients (Brissos et al., 2011; Li et al., 2010; Meesters et al., 2011). Among these previous studies of symptomatic remission in relation to cognition, only one used a longitudinal

methodology (Eberhard et al., 2009), which limits the interpretations of results. Another limitation of these findings is the use of chronic or enduring schizophrenia samples (Brissos et al., 2011; Ciudad et al., 2009; Eberhard et al., 2009a; Helldin et al., 2006; Hofer et al., 2011a; Li et al., 2010; Yun da et al., 2011b) or even late-life schizophrenia samples (Meesters et al., 2011; Meesters et al., 2013), thereby introducing chronicity and institutionalization confounds. Alternatively, the cognitive characterization of clinically remitted and non-remitted first-episode psychosis (FEP) patients in the early years of treatment has the potential to identify predictors of long-term outcome as well as informing the development of cognitive rehabilitation plans earlier in the course of treatment.

In our previous work, we found that FEP patients who did not show symptomatic remission after the first 6 months of treatment had a significantly poorer verbal memory performance at treatment intake compared to remitted patients (Bodnar et al., 2011; Bodnar et al., 2008a). However, it remains to be determined whether this difference associated with remission status persists during treatment. Therefore, the goal of this study was to explore the course of memory performance after patients underwent a one-year follow-up memory assessment in relation to their remission status. This investigation focuses on verbal memory as this function has been shown to be a cognitive marker of remission in our previous work, and the demonstration of its stability over the first years of treatment would strengthen this suggestion. Our hypotheses were also influenced by findings that cognition in FEP is relatively stable during the first 2 years of treatment (Addington, Saeedi, & Addington, 2005; Bozikas & Andreou, 2011; Rund et al., 2007). Consequently, we predicted that non-remitted patients would show significantly lower verbal memory performance at initial assessment compared to the remitted patients, and that this difference would persist a year later. If this was the case, we also wanted to assess whether the difference would remain specific to verbal memory or reflect a generally poorer memory performance in non-remitted patients; therefore we included performance in working memory and

visual memory in our analysis. We hypothesized that the difference would remain specific to verbal memory.

3.4 Materials and Methods

Participants & treatment setting

All patients were recruited and treated through the Prevention and Early Intervention Program for Psychoses (PEPP-Montreal), a specialized early intervention service with integrated clinical, research, and teaching modules, at the Douglas Mental Health University Institute in Montreal, Canada. Individuals aged 14 to 30 years, suffering from either affective or non-affective psychosis who had not taken antipsychotic medication for more than one month and who had an IQ higher than 70 were consecutively admitted to the program as either in- or out-patients. For this analysis, only those diagnosed with a non-affective psychotic disorder (schizophrenia spectrum or psychosis NOS) were included since remission in schizophrenia was the focus. The program involves a comprehensive approach with intensive medical and psychosocial management provided primarily through pharmacotherapy, modified case management, family intervention and cognitive behavioural therapy. For complete program details see (A. Malla et al., 2003) or <http://www.douglas.qc.ca/clinical-services/adults/specialized/pepp/contact.asp?l=e>.

The data for this study was collected between 2004 and 2010 at which point the cognitive evaluation protocol was modified and different memory tests were administered. Of the patients followed at the time, 70 non-affective patients had received treatment for a minimum of 12 months and had complete baseline and follow-up neuropsychological data pertaining to memory. These patients were subsequently separated into two groups: remitted (n=17, 24.3%) and non-remitted

(n=53, 75.7%) following the RSWG definition using PANSS ratings of 3 (mild) or less on delusions (P1), unusual thought content (G9), hallucinatory behavior (P3), conceptual disorganization (P2), mannerism/posturing (G5), blunted affect (N1), social withdrawal (N4), and lack of spontaneity (N6) maintained for 6 consecutive months. All patients met DSM-IV criteria for schizophrenia (remitted=12; non-remitted=42), schizophreniform (remitted=1), schizoaffective (remitted=2; non-remitted=10), or psychosis NOS (remitted=2; non-remitted=1) diagnoses according to the Structured Clinical Interview for DSM-IV (First et al., 1998). Diagnoses were confirmed between two senior research psychiatrists (A.M. & R.J.).

After a comprehensive description of the study, written informed consent was obtained from all participants. Research protocols were approved by the Douglas Mental Health University Institute Research Ethics Board and McGill University Faculty of Medicine review board.

Data collection

Symptom, medication, and socio-demographic data

As per PEPP protocol, the following data were obtained at each interview session conducted at first assessment and 1, 2, 3, 6, 9, and 12 following first assessment; first assessment took place within one month after admission (days; median=21.8, mean=23.6, range=9.3-49.2). Positive and negative symptoms were assessed using the PANSS (Kay, 1987); raters established an overall ICC of 0.75 on this scale. Duration of illness was defined as the period beginning with the first onset of any psychiatric symptoms to the time of first assessment. In dating the onset of first psychiatric symptoms, childhood disorders such as developmental disorders (e.g. autism) or attention deficit disorders were not included. Psychiatric symptoms refer to symptoms indicating behavioural change such as anxiety, depression, suicidal

ideation, or social withdrawal. The type and dosage of antipsychotic taken were recorded and subsequently converted into chlorpromazine equivalents (Jensen, 2010; S. W. Woods, 2003). Medication adherence, based on a 5-point scale ranging from 0 (never) to 4 (fully), was obtained from patients or, when possible, from family members. At first assessment, parental socio-economic status (SES) during upbringing was measured with the Hollingshead two-factor index (Hollingshead, 1965).

Memory assessment

A standardized cognitive battery, including various measures of memory was administered in a fixed order to all patients at or near admission into PEPP (in months; mean=2.9, s.d.=2.0, range=0.8-10.7) and again after an average of 15 months after admission (in months; mean=15.3, s.d.=2.9, range=11.7-23.7). The two groups did not differ with respect to when testing took place for the first cognitive assessment [months, mean (s.d.): non-remitted=2.9 (2.0); remitted=3.0 (2.3); $t_{68}=-0.19$, $p=0.85$] or at follow-up [months, mean (s.d.): non-remitted=15.2 (3.0); remitted=15.4 (3.0); $t_{68}=0.89$, $p=0.79$]. Testing was administered and scored by a trained professional who was not involved with the treatment of the patient under the supervision of an accredited psychologist (M.L.).

Memory performance was assessed by separating various neuropsychological tests into three cognitive domains as suggested by the MATRICS group (Nuechterlein et al., 2004). The following domains were derived: verbal learning and memory from the Logical Memory subtests of the Wechsler Memory Scale - Third Edition (WMS-III) (Wechsler, 1997b); visual learning and memory from the Visual Reproduction subtests of the WMS-III; and working memory from the Spatial Span subtests of the WMS-III and the Digit Span subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition (WAIS-III) (Wechsler, 1997a). The scaled scores of the abovementioned variables were transformed into normalized scores (z-scores) using

a mean=10 and s.d.=3 as stated in the Wechsler testing manuals (Wechsler, 1997a, 1997b). The three memory domains were calculated by averaging the z-scores of the abovementioned subtests.

Statistical analyses

Age at first cognitive assessment and follow-up assessment, duration of untreated illness (DUI), duration of untreated psychosis (DUP) and full scale IQ were compared using independent t-tests, parental SES with a Mann-Whitney U-test, and sex and drug use with cross tabulation and a Chi-square test. For clinical data at first assessment and at months 6, 9, & 12, independent t-tests were used to compare antipsychotic dosage and symptom totals and Mann-Whitney U-tests were used to compare medication adherence.

Memory domains were compared using a repeated measures MANOVA with group membership (remitted, non-remitted) as the between-group factor and time (first assessment, follow-up) and memory domain (verbal, visual, working) as the within-group factors; univariate ANOVAs analyzed group differences where necessary. This analysis was one-tailed with the critical p-value was set to 0.008 (0.05/6); Bonferroni corrected for multiple comparisons. All analyses were conducted using SPSS version 21 (SPSS, Chicago, IL, USA) and were two-tailed with a critical p-value of 0.05, except where noted. All variables were normally distributed.

3.5 Results

Socio-demographic and clinical characteristics (Tables 1 and 2)

The groups did not differ significantly in age, parental SES, sex, DUI, DUP or full scale IQ. When considering only month 6 PANSS ratings, 25 patients would have been considered in remission, and 45 were not (35.7% remitted, 64.3% non-remitted). When followed-up until the 12th month of treatment, 8 patients did not maintain low symptom levels and were then categorized as non-remitted. Positive and negative symptoms were lower for remitted patients at all time-points investigated; totals differed significantly at months 6, 9 and 12 but not at first assessment, however this may be a consequence of our small sample size. The two groups did not differ significantly in antipsychotic dosage at first assessment; however, non-remitted patients received a higher dosage at months 6, 9 and 12 that differed significantly only at month 12. Table 2 shows the type of medication patients were taking at baseline and month 12. Proportions of patients on each medication type was similar at baseline but by month 12, only non-remitted patients were taking injectable antipsychotics or a combination of antipsychotics; this is most likely a consequence of their poorer response to initial treatment. There was no significant difference in medication adherence at any time point examined.

Memory performance

See Table 3 for values and statistical results and Figure 1 for graphical representation of memory performance. There was a significant main effect of time ($F_{1,68}=19.93$, $p<0.001$), memory domain ($F_{2,67}=16.27$, $p<0.001$), and group ($F_{1,68}=14.23$, $p<0.001$). There was a significant [time x memory domain] interaction ($F_{2,67}=11.72$, $p<0.001$) and [group x time x memory domain] interaction ($F_{2,67}=5.30$, $p=0.007$); the remaining interactions were not significant. After controlling for multiple comparisons, further analyses revealed that the performance of the non-remitted

patients was significantly worse on the visual memory tasks at first assessment but not at follow-up. With regards to the verbal memory domain, non-remitted patient's performance was significantly worse on the verbal memory tasks than remitted patients at both first and follow-up assessments. The subgroups of patients did not differ in working memory performance at either time points. Over the follow-up period, verbal memory performance significantly improved in both the non-remitted ($t_{52}=-3.73$, $p<0.001$) and remitted ($t_{16}=-4.37$, $p<0.001$) patients; non-remitted patients also showed significant improvement in visual memory ($t_{52}=-2.89$, $p=0.006$).

3.6 Discussion

Using a consensus definition of clinical outcome, we found that non-remitted patients with a non-affective FEP showed persistently poorer verbal memory compared to remitted patients over an average of 15 months of treatment. This difference was discernible even though performance significantly improved for both groups between the two assessment points. This improvement in performance was observed in all cognitive domains at follow-up assessment and is probably mainly due to practice effects and evaluation setting habituation. It is important to highlight here that the differences between the performances of the two subgroups of patients are the focus, regardless of whether the performances recorded can be qualified as normal or abnormal with respect to neuropsychological norms. Although non-remitted FEP patients also showed poorer visual memory compared to remitted patients at initial assessment, this deficit does not appear to be stable over the follow-up period. Differences in visual memory have not been previously reported in studies using the RSGW remission definition, whether it was in chronic schizophrenia (Brissos et al., 2011; Ciudad et al., 2009; Eberhard et al., 2009a; Helldin et al., 2006;

Hofer et al., 2011a; Li et al., 2010; Meesters et al., 2011; Meesters et al., 2013; Yunda et al., 2011b) or in a first-episode sample (Bodnar et al., 2011; Bodnar et al., 2008a). Some studies have found associations between visual memory and symptoms severity (August, Kiwanuka, McMahon, & Gold, 2012; Dominguez Mde, Viechtbauer, Simons, van Os, & Krabbendam, 2009; Hoff et al., 1999; Verdoux, Liraud, Assens, Abalan, & van Os, 2002) however this may not entirely explain our results since the symptom levels at baseline in our two groups were not statistically different. Consequently, the difference in visual memory might not show sufficient reliability to be considered a robust marker of clinical remission, but this should be further investigated with larger patient samples than our own given that the difference between symptom levels we found can be considered a statistical trend. Additionally, the remitted and non-remitted patients did not significantly differ in working memory performance at either time points. Our results suggest that the differential impairment linked to remission status is restricted to verbal memory rather than caused by a generally poorer memory in non-remitted FEP patients. Our previous findings (Bodnar et al., 2011; Bodnar et al., 2008a) as well as the findings of Helldin and colleagues (Helldin et al., 2006) were replicated, although these previous studies could not use the time criteria of the RSWG remission definition. We also confirmed the hypothesized stability of more severe verbal memory impairment in non-remitted FEP patients compared to remitted patients.

Our multiple investigations of a non-affective FEP sample have shown that specific cognitive and neuroimaging markers can be identified early in the course of illness when comparing clinically remitted and non-remitted patients. Poorer verbal memory has been found to be characteristic of the non-remitted subgroup at intake into treatment (Bodnar et al., 2011; Bodnar et al., 2008a) as well as 15 months later as is presented here. We also found that this subgroup had a significantly smaller hippocampus (Bodnar et al., 2010) and smaller parahippocampal grey matter volume bilaterally (Bodnar et al., 2011), a finding which was recently confirmed using a

manual segmentation approach (Bodnar, Malla, et al., 2012). They also exhibited less neural integrity of white matter fibre tracks that connects temporal and frontal lobe regions (Luck et al., 2011). Finally, using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) we observed abnormal posterior cingulate activity during a memory-encoding task in those participants who did not remit (Bodnar, Achim, et al., 2012). Taken together, these findings have important implications in that the sample under study is composed of young patients still within the first two years of treatment for non-affective psychosis. To the best of our knowledge, there were no other investigations of cognitive deficits specific to non-remission as defined by the RSWG in FEP. As it was suggested by Seaton, Golstein, & Allen (Seaton, Goldstein, & Allen, 2001a), a successful typology of distinguishable subgroups of patients should include variables from cognition, symptoms, and neuroimaging. In addition to the minimization of chronicity and long-term or repeated institutionalization confounds, the first years of illness onset are regarded as a better suited time window than when illness becomes chronic to explore biological or psychological factors that are etiologically or pathophysiologically significant (Keshavan & Schooler, 1992). Although it remains uncertain whether our results can be replicated in other settings or for longer follow-up periods, we believe that these results offer support for the validity of the clinical remission definition proposed by the RSWG.

Although clinical remission does not necessarily translate into functional remission or recovery (N. C. Andreasen et al., 2005; Oorschot et al., 2012), it is interesting to find such associations with verbal memory. This could mean that patients who do not show symptom remission according to the RSWG definition also present at intake into treatment specific cognitive deficits associated with a more severe course of illness; one in which adequate real-life functioning might be more difficult to achieve.

Limitations

This study has some limitations. First, although the MATRICS suggests there are 6 cognitive domains, we investigated the memory domains because our previous results did not show significant differences in domains other than memory (Bodnar et al., 2011; Bodnar et al., 2008a) and because not all of the neuropsychological tests of other domains were repeated at the follow-up assessment. Thus, we were not able to construct three of the domains at follow-up (i.e. speed of processing, reasoning/problem solving, and attention). Second, we did not collect clinical data (psychopathology, antipsychotic medication, and medication adherence) at the time of the neuropsychological evaluations. Clinical data was collected at a time near the neuropsychological evaluations but were collected, on average, 13.3 days (s.d.=9.3; range: 0.0-45.0) within first assessment and 60.0 days (s.d.=44.9 range: 0.0-299.0) within the follow-up evaluation. As such, we did not examine relationships between clinical data at time of neuropsychological evaluation as the follow-up data were not representative at time of testing. Third, the remission rate that we have found is at the lower end of the range found in the literature. It is possible that more remitted patients were lost to follow-up than non-remitted or that this difference is due to higher rates of negative symptoms in our sample. Indeed, remission rates are much higher when considering only positive symptoms (Ashok Malla et al., 2006). Finally, our sample size is small, especially considering that the remission status resulted in uneven subgroups.

Conclusion

The verbal memory deficit in non-affective FEP patients identified those that did not respond to optimal treatment by 12 months after first admission into an early

psychosis program. This pattern was not observed for visual or working memory; thus there appears to be a specificity of verbal memory as a stable marker of clinical remission in FEP patients.

A lot of research interests are directed towards early identification of patients who do not respond as well to usual treatment in an effort to provide them with more targeted and specific interventions. Evaluation of memory in first-episode patients can be done easily enough and if our results survive extensive replication they could be used with ease in clinical settings to help identify those patients which might not respond well to regular treatment. Future directions could also include investigations of cognitive remediation specific for verbal memory and whether the patients' subsequent clinical outcome can be influenced.

3.7 References

- Addington, J., Saeedi, H., Addington, D., 2005. The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophr Res* 78(1), 35-43.
- Andreasen, N.C., Carpenter, W.T., Jr., Kane, J.M., Lasser, R.A., Marder, S.R., Weinberger, D.R., 2005. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162(3), 441-449.
- August, S.M., Kiwanuka, J.N., McMahon, R.P., Gold, J.M., 2012. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): clinical and cognitive correlates. *Schizophr Res* 134(1), 76-82.
- Bodnar, M., Achim, A.M., Malla, A.K., Joobar, R., Benoit, A., Lepage, M., 2012a. Functional magnetic resonance imaging correlates of memory encoding in relation to achieving remission in first-episode schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 200(4), 300-307.
- Bodnar, M., Harvey, P.-O., Malla, A.K., Joobar, R., Lepage, M., 2011. The parahippocampal gyrus as a neural marker of early remission in first-episode psychosis: a voxel-based morphometry study. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 4(4), 217-228.
- Bodnar, M., Malla, A., Joobar, R., Lepage, M., 2008. Cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 193(4), 297-304.

- Bodnar, M., Malla, A.K., Czechowska, Y., Benoit, A., Fathalli, F., Joobar, R., Pruessner, M., Pruessner, J., Lepage, M., 2010. Neural markers of remission in first-episode schizophrenia: a volumetric neuroimaging study of the hippocampus and amygdala. *Schizophr Res* 122(1-3), 72-80.
- Bodnar, M., Malla, A.K., Joobar, R., Lord, C., Smith, E., Pruessner, J., Lepage, M., 2012b. Neural markers of early remission in first-episode schizophrenia: a volumetric neuroimaging study of the parahippocampus. *Psychiatry research* 201(1), 40-47.
- Bozikas, V.P., Andreou, C., 2011. Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 45(2), 93-108.
- Brissos, S., Dias, V.V., Balanza-Martinez, V., Carita, A.I., Figueira, M.L., 2011. Symptomatic remission in schizophrenia patients: relationship with social functioning, quality of life, and neurocognitive performance. *Schizophr Res* 129(2-3), 133-136.
- Cassidy, C.M., Norman, R., Manchanda, R., Schmitz, N., Malla, A., 2010. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophrenia bulletin* 36(5), 1001-1008.
- Ciudad, A., Alvarez, E., Bobes, J., San, L., Polavieja, P., Gilaberte, I., 2009. Remission in schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study. *Schizophr Res* 108(1-3), 214-222.
- Dominguez Mde, G., Viechtbauer, W., Simons, C.J., van Os, J., Krabbendam, L., 2009. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological bulletin* 135(1), 157-171.

- Eberhard, J., Levander, S., Lindstrom, E., 2009. Remission in schizophrenia: analysis in a naturalistic setting. *Comprehensive psychiatry* 50(3), 200-208.
- Emsley, R., Oosthuizen, P., Koen, L., Niehaus, D.J., Medori, R., Rabinowitz, J., 2008. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection. *Int Clin Psychopharmacol* 23(6), 325-331.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 1998. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P & SCID-I/NP), Version 2. New York Psychiatric Institute, Biometrics Research, New York.
- Helldin, L., Kane, J.M., Karilampi, U., Norlander, T., Archer, T., 2006. Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 40(8), 738-745.
- Hofer, A., Bodner, T., Kaufmann, A., Kemmler, G., Mattarei, U., Pfaffenberger, N.M., Rettenbacher, M.A., Trebo, E., Yalcin, N., Fleischhacker, W.W., 2011. Symptomatic remission and neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. *Psychological medicine* 41(10), 2131-2139.
- Hoff, A.L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., DeLisi, L.E., 1999. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 156(9), 1336-1341.
- Hollingshead, A., 1965. Two-Factor Index of Social Position. Yale University Press, New Haven, CN.
- Jensen, B., Regier, L.D., 2010. Drug Comparison Charts, 8th Edition ed. RxFiles Academic Detailing Program, Saskatoon, Saskatchewan, p. 118.

- Kay, S., Fiszbein, A., Opler, L. , 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13(2), 261-276.
- Keshavan, M.S., Schooler, N.R., 1992. First-episode studies in schizophrenia: criteria and characterization. *Schizophrenia bulletin* 18(3), 491-513.
- Li, C.T., Su, T.P., Chou, Y.H., Lee, Y.C., Liu, M.E., Ku, H.L., Shan, I.K., Bai, Y.M., 2010. Symptomatic resolution among Chinese patients with schizophrenia and associated factors. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 109(5), 378-388.
- Luck, D., Buchy, L., Czechowska, Y., Bodnar, M., Pike, G.B., Campbell, J.S., Achim, A., Malla, A., Joobar, R., Lepage, M., 2011. Fronto-temporal disconnectivity and clinical short-term outcome in first episode psychosis: a DTI-tractography study. *Journal of psychiatric research* 45(3), 369-377.
- Malla, A., Norman, R., McLean, T., Scholten, D., Townsend, L., 2003. A Canadian programme for early intervention in non-affective psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 37(4), 407-413.
- Malla, A., Norman, R., Schmitz, N., Manchanda, R., Bechard-Evans, L., Takhar, J., Haricharan, R., 2006. Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study. *Psychological medicine* 36(5), 649-658.
- Meesters, P.D., Comijs, H.C., de Haan, L., Smit, J.H., Eikelenboom, P., Beekman, A.T., Stek, M.L., 2011. Symptomatic remission and associated factors in a catchment area based population of older patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 126(1-3), 237-244.

- Meesters, P.D., Schouws, S., Stek, M., de Haan, L., Smit, J., Eikelenboom, P., Beekman, A., Comijs, H., 2013. Cognitive impairment in late life schizophrenia and bipolar I disorder. *International journal of geriatric psychiatry* 28(1), 82-90.
- Montreuil, T., Bodnar, M., Bertrand, M.C., Malla, A.K., Joober, R., Lepage, M., 2010. Social cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 4(2), 105-114.
- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., Heaton, R.K., 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72(1), 29-39.
- Oorschot, M., Lataster, T., Thewissen, V., Lardinois, M., van Os, J., Delespaul, P.A., Myin-Germeys, I., 2012. Symptomatic remission in psychosis and real-life functioning. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 201(3), 215-220.
- Rund, B.R., Melle, I., Friis, S., Johannessen, J.O., Larsen, T.K., Midbøe, L.J., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T., 2007. The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophrenia Research* 91(1-3), 132-140.
- Seaton, B.E., Goldstein, G., Allen, D.N., 2001. Sources of heterogeneity in schizophrenia: the role of neuropsychological functioning. *Neuropsychology review* 11(1), 45-67.
- Ventura, J., Subotnik, K.L., Guzik, L.H., Helleman, G.S., Gitlin, M.J., Wood, R.C., Nuechterlein, K.H., 2011. Remission and recovery during the first outpatient year of the early course of schizophrenia. *Schizophr Res* 132(1), 18-23.

- Verdoux, H., Liraud, F., Assens, F., Abalan, F., van Os, J., 2002. Social and clinical consequences of cognitive deficits in early psychosis: a two-year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res* 56(1-2), 149-159.
- Wechsler, D., 1997a. Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd ed. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- Wechsler, D., 1997b. Wechsler Memory Scale 3rd ed. The Psychological Corporation, New York.
- Woods, S.W., 2003. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64(6), 663-667.
- Yun da, Y., Hwang, S.S., Kim, Y., Lee, Y.H., Kim, Y.S., Jung, H.Y., 2011. Impairments in executive functioning in patients with remitted and non-remitted schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 35(4), 1148-1154.

Table 1 - Demographics, cognitive, and clinical characteristics of non-remitted and remitted patients

| | Non-Remitted (n=53) | Remitted (n=17) | Statistic | d.f. | <i>p</i> |
|---|------------------------|--------------------|------------------|------|------------------|
| Age at first cognitive assessment (years) | 23.0 ± 4.0 | 23.0 ± 1.7 | <i>t</i> =0.02 | 68 | 0.98 |
| Age at follow-up cognitive assessment (years) | 24.3 ± 4.0 | 24.3 ± 1.7 | <i>t</i> <0.01 | 68 | 0.99 |
| Parental SES ^a | 3.1 ± 1.2 [50] | 3.4 ± 0.9 [16] | U=329.5 | 64 | 0.27 |
| Sex (male:female) | 41:12 | 11:6 | $\chi^2=1.08$ | 1 | 0.30 |
| Drug use | | | | | |
| Current (yes:no) | 10:34 [44] | 2:14 [16] | $\chi^2=0.767$ | 1 | 0.38 |
| Past (yes:no) | 21:23 [44] | 9:7 [16] | $\chi^2=0.341$ | 1 | 0.56 |
| Duration of untreated illness (weeks) | 294.74 ± 265.82 | 276.26 ± 251.44 | <i>t</i> =-1.242 | 68 | 0.22 |
| Duration of untreated psychosis (weeks) | 40.44 ± 53.17 | 60.90 ± 75.18 | <i>t</i> =0.253 | 68 | 0.80 |
| WAIS-III Full Scale IQ | 90.32 ± 14.11 | 97.71 ± 14.34 | <i>t</i> =-1.871 | 68 | 0.07 |
| Positive symptom total (PANSS) | | | | | |
| First Assessment | 25.2 ± 6.1 | 22.3 ± 4.5 | <i>t</i> =1.81 | 68 | 0.074 |
| Month 6 | 13.8 ± 5.8 [47] | 8.7 ± 2.9 [15] | <i>t</i> =3.22 | 60 | 0.002 |
| Month 9 | 13.1 ± 5.9 [48] | 9.2 ± 3.2 | <i>t</i> =2.55 | 63 | 0.013 |
| Month 12 | 13.4 ± 5.3 [50] | 8.4 ± 1.6 | <i>t</i> =3.84 | 65 | <0.001 |
| Negative symptom total (PANSS) | | | | | |
| First Assessment | 21.0 ± 6.8 | 17.6 ± 4.1 | <i>t</i> =1.93 | 68 | 0.058 |
| Month 6 | 19.3 ± 6.6 [47] | 10.2 ± 2.5 [15] | <i>t</i> =5.18 | 60 | <0.001 |
| Month 9 | 17.4 ± 6.3 [48] | 10.9 ± 2.5 | <i>t</i> =4.05 | 63 | <0.001 |
| Month 12 | 17.0 ± 6.7 [50] | 9.7 ± 2.5 | <i>t</i> =4.35 | 65 | <0.001 |
| Antipsychotic dosage (mg/day) ^b | | | | | |
| First Assessment | 189.9 ± 158.8 | 196.1 ± 123.6 | <i>t</i> =-0.15 | 68 | 0.883 |
| Month 6 | 271.0 ± 283.7 | 159.6 ± 194.7 | <i>t</i> =1.51 | 68 | 0.137 |
| Month 9 | 287.3 ± 306.9 | 144.3 ± 132.3 | <i>t</i> =1.86 | 68 | 0.067 |
| Month 12 | 309.3 ± 314.5 | 119.8 ± 111.2 | <i>t</i> =2.43 | 68 | 0.018 |
| Medication adherence ^c | | | | | |
| First Assessment | 3.5 ± 1.3 | 3.8 ± 1.0 [16] | U=388.0 | 67 | 0.381 |
| Month 6 | 3.2 ± 1.2 | 3.0 ± 1.4 [16] | U=380.0 | 67 | 0.483 |
| Month 9 | 3.3 ± 1.3 | 3.4 ± 1.1 [16] | U=415.5 | 67 | 0.880 |
| Month 12 | 3.4 ± 1.3 [52] | 3.2 ± 1.3 | U=403.0 | 67 | 0.489 |

Data presented as mean ± s.d. except where noted. The critical *p*-value for the cognitive data was set at 0.05 with significant results highlighted in **bold**. Abbreviations: [n] denotes where number differs from actual sample; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.

^a Hollingshead parental socio-economic status, in which 1=highest and 5=lowest.

^b antipsychotic totals presented in chlorpromazine equivalents.

^c medication adherence: 0 (never adherent) to 4 (fully adherent).

Table 2 - Types of medication for remitted and non-remitted patients at first and month 12 symptom assessments

| | Non-remitted (n=53) | | Remitted (n=17) | |
|---------------------------------------|---------------------|------|-----------------|------|
| | # of patients | % | # of patients | % |
| First Assessment | | | | |
| AP | | | | |
| FGA | 1 | 1.9 | 3 | 17.6 |
| SGA - oral | 46 | 86.8 | 15 | 88.2 |
| SGA - injectable | 1 | 1.9 | 0 | 0 |
| Combination (2 AP) | 2 | 3.8 | 3 | 17.6 |
| Other medication | | | | |
| Antidepressants | 5 | 9.4 | 2 | 11.8 |
| Benzodiazepine | 4 | 7.5 | 4 | 23.5 |
| Anticholinergic | 4 | 7.5 | 1 | 5.9 |
| Mood stabilizer | 1 | 1.9 | 2 | 11.8 |
| Combination (AP + other) | 12 | 22.6 | 7 | 41.2 |
| No medication | 5 | 9.4 | 2 | 11.8 |
| Month 12 | | | | |
| AP | | | | |
| FGA | 1 | 1.9 | 1 | 5.9 |
| SGA - oral | 37 | 69.8 | 14 | 82.4 |
| SGA - injectable | 13 | 24.5 | 0 | 0 |
| Combination (2 or 3 APs) ^a | 14 | 26.4 | 0 | 0 |
| Other medication | | | | |
| Antidepressants | 12 | 22.6 | 3 | 17.6 |
| Benzodiazepine | 1 | 1.9 | 0 | 0 |
| Anticholinergic | 1 | 1.9 | 1 | 5.9 |
| Mood stabilizer | 3 | 5.7 | 1 | 5.9 |
| Combination (AP + other) | 14 | 26.4 | 4 | 23.5 |
| No medication | 1 | 1.9 | 1 | 5.9 |

AP= Antipsychotic, FGA= First-generation antipsychotic, SGA= Second-generation antipsychotic

^aOne patient was taking risperidone injectable and oral with quetiapine.

Table 3 - Memory performance and clinical characteristics at time of testing in non-remitted and remitted patients

| | Non-remitted (n=53) | Remitted (n=17) | Effect Size | Statistic | <i>p</i> |
|-------------------------|------------------------|--------------------|----------------|-----------|------------------|
| First Assessment | | | | | |
| Verbal memory | -1.18 ± 1.01 | -0.48 ± 0.90 | 0.72 | F=6.47 | 0.006 |
| Visual Memory | -0.29 ± 1.27 | 0.69 ± 1.06 | 0.81 | F=8.21 | 0.003 |
| Working memory | -0.54 ± 0.82 | -0.09 ± 0.69 | 0.58 | F=4.21 | 0.022 |
| Follow-up | | | | | |
| Verbal memory | -0.79 ± 1.05 | 0.47 ± 0.94 | 1.25 | F=19.49 | <0.001 |
| Visual Memory | 0.11 ± 1.21 | 0.80 ± 1.02 | 0.60 | F=4.40 | 0.020 |
| Working memory | -0.42 ± 0.76 | 0.03 ± 0.93 | 0.57 | F=4.08 | 0.024 |

Data presented as mean ± s.d. as z-scores and were compared using ANOVAs. The critical *p*-value for the cognitive data was set at 0.008 with significant results highlighted in **bold**. Effect Size presented as Cohen's *d*.

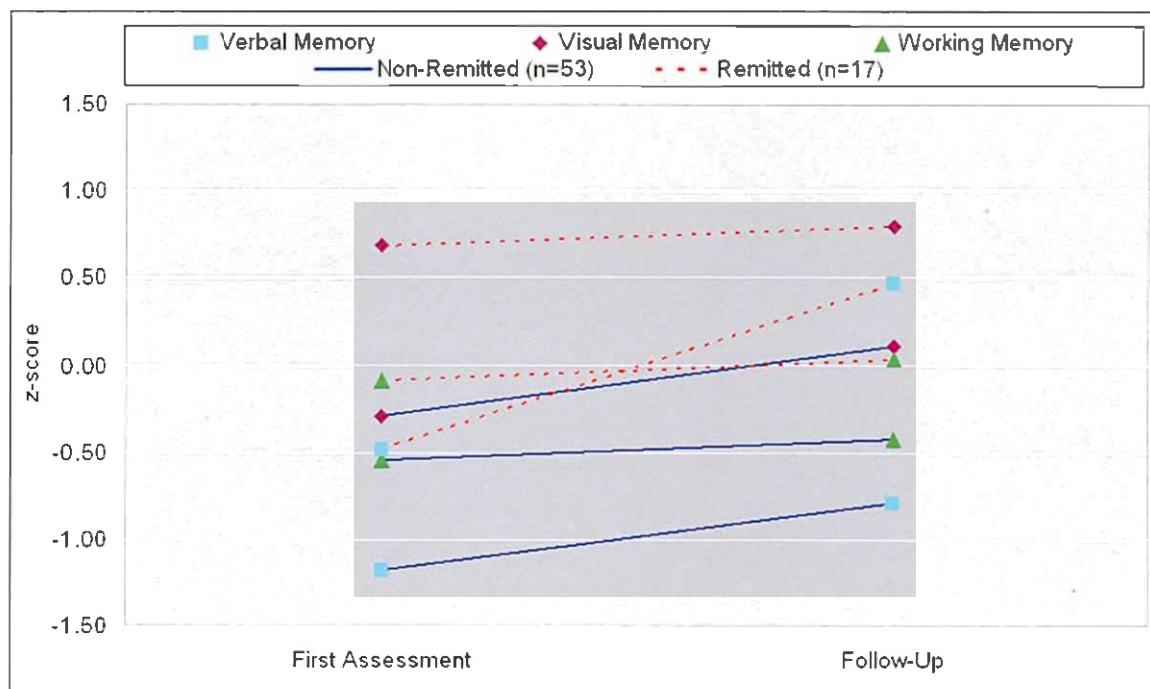


Figure 1 - Verbal memory performance at first assessment and at follow-up in non-remitted and remitted patients

CHAPITRE IV : IMPACT DE L'AUTOCRITIQUE COGNITIVE (OU *INSIGHT*
COGNITIF) SUR LA RÉPONSE À UNE THÉRAPIE DE REMÉDIATION
COGNITIVE EN SCHIZOPHRÉNIE

Référence : Benoit, A., Harvey, P.-O., Bherer, L., & Lepage, M. (in press) Does the Beck Cognitive Insight Scale predict response to cognitive remediation in schizophrenia? *Schizophrenia Research and Treatment*

4.1 Préambule

L'étude #2 de cette thèse confirme l'importance des fonctions cognitives par rapport à l'issue clinique, surtout en début de traitement. Cependant, ces difficultés ne font souvent pas partie des cibles des traitements habituels disponibles dans le réseau de la santé. Après plusieurs années de traitement, certains patients continuent de montrer des déficits cognitifs importants qui ont un impact dans plusieurs situations de la vie quotidienne, comme la vie en appartement, la recherche d'emploi ou le retour aux études. Nous avons donc pensé offrir aux patients du Programme des psychoses de l'Institut Universitaire en Santé Mentale Douglas (IUSDM) une intervention expérimentale qui aurait pour but d'améliorer les déficits cognitifs : la thérapie de remédiation cognitive (TRC). Ultimement, l'objectif est de faciliter leur réhabilitation ou alternativement d'augmenter leur potentiel de réhabilitation. Cette initiative permet aussi aux patients d'avoir accès à une approche novatrice et prometteuse pour ces plaintes cognitives qui n'étaient pas directement adressée jusqu'à maintenant.

Pour cette étude, nous avons choisi de travailler avec des patients souffrant de schizophrénie depuis plusieurs années plutôt que des patients présentant un premier épisode de psychose. Chez des patients stabilisés au niveau des symptômes positifs et négatifs depuis longtemps, il est plus facile d'observer les déficits cognitifs résiduels qui entravent la réhabilitation. Le format de l'intervention est aussi exigeant en terme d'engagement et de temps qui doit y être consacré, ce qui peut être difficile pour un patient qui apprend encore comment intégrer un diagnostic psychiatrique et à se familiariser avec la médication. Il est attendu que l'expérience d'un premier épisode de psychose et des services psychiatriques demande un certain temps d'adaptation.

Les patients référés provenaient des unités et services de réadaptation du Programme des Psychoses. La plupart de ces patients avaient derrière eux un historique d'hospitalisation plutôt lourd, c'est pourquoi nous n'avions pas de critères d'éligibilité précis en termes de nombre d'années depuis le premier épisode de psychose. Pour plusieurs patients, cette information n'est pas disponible au dossier médical. Dans l'étude #3, nous référons à cet échantillon comme étant un échantillon de patients « chroniques », c'est-à-dire que l'épisode de soin au moment de l'étude n'était pas leur premier, mais puisqu'il s'agit d'un échantillon représentatif de la population desservie par les unités de réadaptation de l'IUSMD, nous avons une variété de nombre d'années écoulées depuis le premier diagnostic psychiatrique posé. Il s'agissait tous des patients qui ne répondaient pas aux critères de premier épisode de psychose tel que décrits dans la section 1.1.1 de l'introduction.

Une des entraves à l'implantation globale de cette intervention est entre autre la variabilité des effets rapportés dans la littérature. C'est pourquoi l'étude que nous avons développée s'intéressait à un facteur qui pouvait expliquer en partie les différences individuelles dans la réponse à la TRC : l'autocritique (*insight*) cognitive. L'idée derrière cette question de recherche est de mieux connaître les caractéristiques des patients qui sont associées à une meilleure réponse à la TRC. On peut ensuite mieux cibler les patients à qui offrir la TRC, ou, dans le cas de l'insight cognitif, tenter de travailler cet aspect avec les patients avant ou pendant la TRC. De cette façon, on obtient le maximum de bénéfices pour les patients et l'investissement de ressources pour offrir la TRC est mieux justifié.

Does the Beck Cognitive Insight Scale predict response to cognitive remediation in schizophrenia?

Audrey Benoit

Prevention and Early Intervention Program for Psychoses (PEPP – Montreal), Douglas Mental Health University Institute, 6875 LaSalle Boulevard, Montreal, (Quebec) H4H 1R3, Canada

UQAM, Psychology Department, C.P. 8888 succursale Centre-ville, Montreal (Quebec), Canada, H3C 3P8

audrey.benoit@douglas.mcgill.ca

Philippe-Olivier Harvey

Department of Psychiatry, McGill University, 1033 Pine Avenue West, Montreal (Quebec), Canada, H3A 1A1

philippe-olivier.harvey@douglas.mcgill.ca

Louis Bherer

PERFORM, Concordia University, 7200 Sherbrooke St. West, Montreal (Quebec), Canada

H4B 1R6

Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, 4545, Queen-Mary St., Montreal (Quebec), Canada, H3W 1W4

louis.bherer@concordia.ca

Martin Lepage *, a, b, c

Prevention and Early Intervention Program for Psychoses (PEPP – Montreal), Douglas Mental Health University Institute, 6875 LaSalle Boulevard, Montreal, (Quebec) H4H 1R3, Canada

UQAM, Psychology Department, C.P. 8888 succursale Centre-ville, Montreal (Quebec), Canada

H3C 3P8

Department of Psychiatry, McGill University, 1033 Pine Avenue West, Montreal (Quebec), Canada, H3A 1A1

martin.lepage@mcgill.ca

4.2 Abstract

Cognitive remediation therapy (CRT) has emerged as a viable treatment option for people diagnosed with schizophrenia presenting disabling cognitive deficits. However, it is important to determine which variables can influence response to CRT in order to provide cost-effective treatment. This study's aim was to explore cognitive insight as a potential predictor of cognitive improvement after CRT.

Twenty patients with schizophrenia completed a 24-session CRT program involving 18 hours of computer exercises and 6 hours of group discussion to encourage generalization of cognitive training to everyday activities. Pre and post-test assessments included the CogState Research Battery and the Beck Cognitive Insight Scale (BCIS).

Lower self-certainty on the BCIS at baseline was associated with greater improvement in speed of processing ($r_s = -0.48$; $p < 0.05$) and visual memory ($r_s = -0.46$; $p < 0.05$).

The results of this study point out potential associations between self-certainty and cognitive improvement after CRT, a variable that can easily be measured in clinical settings to help evaluate which patients may benefit most from the intervention. They also underline the need to keep investigating the predictors of good CRT outcomes, which can vary widely between patients.

Keywords: Cognitive remediation, schizophrenia, cognitive insight, self-certainty

4.3 Introduction

Over the years, many types of psychosocial interventions for improving cognitive abilities have been developed, most of which are referred to as cognitive remediation therapy (CRT). Recent meta-analyses on the efficacy of CRT have shown significant improvement on a global composite score of cognition as well as in several distinct cognitive domains (attention/vigilance, speed of processing, verbal working memory, verbal learning and memory, reasoning/problem solving, and social cognition) (Grynszpan et al., 2011; McGurk et al., 2007; Wykes et al., 2011). Additionally, meta-analyses that have investigated symptoms and functioning using global composite scores, tend to show small, yet significant improvements in symptom severity and moderate improvements in functioning following the CRT interventions (McGurk et al., 2007; Wykes et al., 2011). Although CRT has been shown to be effective, efforts should be made towards providing this type of intervention in the most cost-effective way for the psychiatric population. Further investigations are needed to determine which variations in treatment and patient characteristics yield the most significant improvements (Barlatti, Deste, De Peri, Ariu, & Vita, 2013; Vita, Barlati, Bellani, & Brambilla, 2014; Wykes et al., 2011).

One potential patient characteristic influencing CRT efficacy may be the level of insight displayed by patients. Insight is a multifaceted construct that is often subdivided into clinical and cognitive insight. Clinical insight encompasses the awareness and attributions made toward illness, symptoms and need for treatment (Lysaker et al., 2013) whereas cognitive insight can be construed as the meta-cognitive processes involved in reflecting on one's own experiences and thoughts (self-reflectiveness) and in the willingness to re-evaluate beliefs (self-certainty) (Beck et al., 2004). As a whole, poor insight, whether clinical or cognitive, is

considered an obstacle for treatment delivery as well as community and psychosocial functioning (Lysaker et al., 2013). It has also been associated with poorer cognitive performance (Akshay Nair, Emma Claire Palmer, André Aleman, & Anthony S David, 2014). When thinking of patient characteristics that may interfere with improvement in CRT, the meta-cognitive processes of cognitive insight are of special interest since they represent either a cognitive bias (self-certainty) or a cognitive style (self-reflectiveness) that are likely to influence the patients' experience of the intervention, beyond whether or not they are aware of their difficulties.

In the existing literature, cognitive insight as measured by the Beck Cognitive Insight Scale (BCIS) has shown interesting associations with verbal memory in first-episode psychosis patients. Specifically, greater self-certainty was significantly associated with poorer verbal memory (M. Lepage et al., 2008), and later with smaller hippocampal volume (Buchy et al., 2010), but no such correlations were found with clinical insight measures. Moreover, links have been found between the BCIS scores and the outcome of another type of psychosocial intervention: cognitive-behavioral therapy (CBT). For instance, improvements in BCIS scores were significantly correlated with improvements in positive and negative symptom levels (Granholtm et al., 2006; Perivoliotis et al., 2010). Studies have also found that greater BCIS scores from the outset of CBT predicted the decrease in the severity of positive and negative symptoms after treatment (Perivoliotis et al., 2010; Premkumar et al., 2011). Better cognitive insight may positively influence CBT outcome because the BCIS scores putatively reflect a willingness to revisit beliefs and to reappraise them (self-reflectiveness) as well as a level of flexibility conducive to change (self-certainty). If predispositions such as these can lead to being more receptive to CBT, it is possible they could have a similar positive influence on the outcome of other cognition-based psychosocial intervention, including CRT.

The objective of this study is to evaluate whether cognitive insight as measured with the BCIS is associated with cognitive improvement in patients suffering from enduring schizophrenia following CRT. We expect that patients with greater cognitive insight but with domain-specific cognitive impairment prior to starting CRT are more likely to improve on a standardized neurocognitive battery.

4.4 Methods

Participants

Treatment teams of a psychosis program within a public mental health institute referred patients with possible cognitive impairments. Clinicians were given a pamphlet containing information on cognition and the current study to encourage them to refer any patients they felt could benefit from CRT. This allowed us to receive as many referrals as possible while leaving it to our trained research assistants to determine patient eligibility. Patients not meeting eligibility criteria were contacted to explain why and were still offered to participate in the intervention if they wanted. If the patients decided to engage in the CRT, they were offered the same treatment as study patients but without a post CRT evaluation, and their baseline data was not included in any subsequent analyses.

Patients were eligible if they: (1) had received a diagnosis of a schizophrenia spectrum disorder from their psychiatrist, verifiable in their medical file, (2) were between 18 and 50 years of age, (3) showed sufficient clinical stability to sit through the 1-hour long CRT sessions, and (4) showed a deficit on at least one cognitive domain on an objective measure (1.5 standard deviations or less below average). Patients were excluded if: (1) they had an IQ of 70 or less as determined by the

WASI (Wechsler, 1999), (2) they met the criteria for an active substance or alcohol abuse diagnosis, (3) they had a traumatic brain injury within the past 3 years, or (4) they did not understand sufficiently the study or were not able to provide informed consent. Recruitment of patients was completed as part of a larger study on cognition and brain imaging for which the research protocol (including the study presented here) was approved by the appropriate research ethics boards.

Intervention

The CRT program was implemented in an intensive rehabilitation unit as part of a feasibility study destined to integrate CRT into standard practice. The group-based, computer-assisted CRT sessions were led by either one or two trained therapists from a team of four (a graduate student, one occupational therapist, one school teacher and one clinical neuropsychologist). Groups were composed of two to six patients, on a rolling-admission basis. Each session started with 45 minutes of individual computer activities and ended with a 15-minute group discussion on cognition in everyday life and strategy coaching. This program was designed to include both the drill-and-practice and the strategy coaching approaches described in the literature (Barlatti et al., 2013; McGurk et al., 2007; Medalia & Saperstein, 2013; Wykes et al., 2011). Computer activities were pre-selected to train speed of processing, attention and memory during the first 12 sessions and memory and executive functions in the last 12 sessions. The software used include Math ArenaTM and Thinkin' ThingsTM Collections 1, 2, and 3. These are commercially available software and feature engaging graphics, adjustable difficulty levels, and feedback.

The assessments before and after the intervention were conducted by trained research assistants who were not involved in the CRT. The first author (A.B.) was involved in

the CRT as a graduate student and was responsible for the diagnoses verifications in the medical files.

Measurements

Clinical variables: Chart review provided a confirmation of the patient's diagnoses and medication information at the start and completion of CRT. Symptom levels were measured using the Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984b) and the Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1984a). The SANS total score was calculated without the attention items because of their overlap with the cognitive variables. We also removed the items of poverty of content of speech (from the alogia scale) and inappropriate affect (from the affective flattening scale) since factor analytic studies showed these to belong to the disorganized symptom cluster (Liddle, 1987; Malla, Norman, Williamson, Cortese, & Diaz, 1993). Symptoms were evaluated at baseline and after CRT completion for a better characterization of our sample.

Cognitive measures: Initial assessment of participants included the WASI (Wechsler, 1999) for IQ evaluation. Participants also completed the CogState Research Battery (CSRB) for the following domains: speed of processing, attention/vigilance, working memory, visual learning and memory, verbal learning and memory, reasoning/problem solving, and social cognition. Details on the nature of the tasks in the CSRB as well as their validity and reliability in schizophrenia have been described elsewhere (Lees et al., 2015; Pietrzak et al., 2009). The WASI and CSRB were both administered at baseline; only the CSRB was re-administered after the CRT.

Insight measure: The BCIS was administered before and after CRT (Beck et al., 2004). Scores derived from the scale include Self-Reflectiveness and Self-Certainty. Self-reflectiveness is thought to be beneficial for cognitive insight, therefore a high score on this scale suggests good cognitive insight. Self-certainty on the other hand is thought to be detrimental to cognitive insight and a high score on this scale suggests poor cognitive insight.

Statistical analyses

A composite score was calculated for each cognitive domain in the CSRB by averaging the z-scores for all tests within each domain and a global composite score was calculated by averaging z-scores of all individual tests. Z-scores were derived using normative data from 35 healthy subjects that were also recruited as part of the larger cognition and brain imaging study but did not take part in any treatment and were tested with the CSRB only once. Table 1 shows the demographic variables on which they were matched to the patients. Pearson product-moment correlations were used initially to explore relationships between insight, cognitive performance, and change in cognitive performance. Since multiple correlations of $r > 0.3$ were found between baseline BCIS scores and baseline cognitive performance, partial correlations were subsequently used to evaluate the associations between baseline BCIS scores and change in cognitive performance while controlling for the baseline cognitive performance level.

All analyses were conducted using SPSS version 21 (SPSS, Chicago, IL, USA) and were two-tailed with a critical p-value of 0.05, including for BCIS correlations due to the exploratory nature of correlating cognitive domains individually with the insight scores. In addition to p-values, percentage of variance explained was also considered (squared partial correlation coefficients). All variables were normally distributed.

4.5 Results

Demographic and clinical variables

Thirty-three patients were enrolled in the study and 20 completed the 24 sessions. Patients took on average 15.83 weeks to complete all 24 sessions (SD = 2.74, median: 15.64 weeks,). Patients who did not complete all 24 sessions and that either could not be reached anymore or did not show up to follow-up appointments were considered to have dropped-out of the study. Average sessions attended for those who dropped out was 5.54 (median: 3, range: 0 - 23). Only two patients completed most of the CRT (20 and 23 sessions) but could not be reached to schedule a follow-up appointment. Patients who dropped-out of the study did not significantly differ from those who stayed on any of the demographic or clinical variables measured. Table 2 shows the demographic and clinical variables for patients who completed the study, including follow-up measurements, when available, for completeness.

Among the clinical data, we observed a statistically significant difference between the baseline SAPS total score and the follow-up SAPS total score (see Table 2). There were no other statistically significant differences between baseline and follow-up measurements available.

Baseline insight and change in cognition

Table 3 shows the partial correlation coefficients for the three BCIS scores and each cognitive domain and Figure 1 shows the significant correlations. When baseline

cognitive performance was controlled for, lower BCIS self-certainty at pre-test was significantly associated with improvement in speed of processing ($p=0.039$, variance explained: 23%) and visual memory ($p=0.045$, variance explained: 22%). To verify that general intellectual ability did not play a role in cognitive change before and after CRT, the correlations between estimated full-scale IQ (WASI FSIQ) and change in cognitive performance in each domain were calculated. All correlations were found to be well over $p=0.100$.

4.6 Discussion

The goal of this study was to investigate the relationship between patients' cognitive insight levels before starting a computer-assisted CRT and their subsequent improvement in cognition. After controlling for baseline cognitive performance, we found that higher initial cognitive insight, as represented by a low BCIS self-certainty score, was significantly correlated with greater improvement in speed of processing and visual memory. Hence, our study suggests that the BCIS whose self-administration is very brief, can be used to identify participants who are likely to benefit more from CRT. The differentiation we found between self-reflectiveness and self-certainty is not surprising since the two variables are not extremes on a continuum, but rather different components of cognitive insight (Beck et al., 2004). The constructs behind the BCIS scales capture the ability to objectively observe one's own mental productions (self-reflectiveness) and the resistance to correction (self-certainty). Ultimately, even if one can effectively reflect on his/her experiences and interpretations, if he/she is resistant to correction or overly certain about being right, this is likely to undermine the effectiveness of any psychosocial intervention, including CRT. When presented with the opportunity to try to improve their cognitive abilities, patients who believe their abilities are optimal, regardless of whether this is the case, may refuse the intervention. Notably, schizophrenia patients

are thought to show limited insight into their cognitive impairments when they are present (Medalia & Thysen, 2008). This type of insight is different from what is measured by the BCIS and can potentially explain why patients may or may not agree to participate in the intervention, and this was not our focus here. Once patients do agree to take part in CRT, we wanted to assess their meta-cognitive processes as measured by the BCIS as these can influence how patients experience CRT. While going through CRT, higher self-certainty about their own abilities may limit the patients' engagement in the computer activities or group participation. Although this is highly speculative, a predisposition to high self-certainty could even prevent motivation to shift from extrinsic to intrinsic, which is what our CRT program would hope to be able to accomplish. More precise investigations of these processes would be necessary to confirm these suggestions.

Questions also remain as to why only improvements in speed of processing and visual memory were linked to low self-certainty. In a recent meta-analysis including our previous work, Nair and colleagues (Akshay Nair et al., 2014) observed that self-certainty inversely correlated with global cognitive performance, but not self-reflectiveness, and that at the domain level, a significant inverse correlation was observed between self-certainty and memory. This supports a link between self-certainty and memory, but it remains unclear why we have found a significant correlation specifically with visual memory. This is especially true considering the results of our previous work, that points to an association of the BCIS measures with verbal memory rather than visual or working memory (Buchy et al., 2010; M. Lepage et al., 2008). However, this work was conducted in first-episode psychosis samples, which may limit its generalizability to the current study conducted with enduring schizophrenia patients. Considering that this is a first exploration of cognitive insight in relation to CRT outcome, the most likely explanation is that lower self-reflectiveness can have a general beneficial impact on CRT efficacy regardless of the cognitive domain, and that the domain-specific findings here are

related to the study design. For instance, detectability of correlations could have been influenced by the different psychometric properties of cognitive tests on the CSRB, our small sample, or the modest improvement in performance following the intervention we have observed. Additional studies will be necessary to help elucidate these questions.

In addition to the aforementioned limitations namely the absence of a control group in the study design and small sample size, other limitations of this study include the absence of follow-up cognitive evaluation for patients who dropped-out. Most patients had between 0 and 8 hours of CRT before dropping out, which we did not believe was enough to elicit significant changes in cognition but could have been verified. Additionally, we were not successful in scheduling the two patients who completed most of the therapy for a follow-up appointment. Consequently, our drop-out rate was high, close to 40%, which reduced our final sample significantly but was expected in a longitudinal study requiring approximately 28 visits over 3 to 4 months.

Conclusion

Although the statistical significance threshold was not corrected to preserve power in our small sample size, our findings point to a potential contributing factor to the heterogeneity observed in CRT outcomes. We believe these results warrant further examination, for example in a randomized-controlled trial, to verify whether they can be replicated. Should the relationship highlighted here be confirmed, the BCIS could be a simple tool to help clinicians better anticipate CRT outcome. Ultimately, it would be interesting to investigate whether it is possible to lower self-certainty through psychosocial intervention, and whether this would potentiate the effects of CRT on cognitive performance.

Acknowledgments

The authors would like to thank the staff at the DMHUI's Psychosis Program for their precious help in recruiting patients, providing space and equipment for the intervention and for participating in the administration of CRT. This project was funded by the James McGill Professorship. Martin Lepage is funded by a Fonds de Recherche du Québec – Santé Research Chair and Audrey Benoit is supported by a doctoral award from the Fonds de Recherche du Québec – Santé.

Disclosure statement

Dr Martin Lepage has received honoraria from Janssen-Ortho, Lilly, Lundbeck and Otsuka. He has also received research funding from Otsuka/Lundbeck Alliance and Janssen-Ortho. All other authors declare that they have no potential conflict of interest.

4.7 References

- Andreasen, N. C. (1984a). *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa.
- Andreasen, N. C. (1984b). *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa.
- Barlatti, S., Deste, G., De Peri, L., Ariu, C., & Vita, A. (2013). Cognitive remediation in schizophrenia: current status and future perspectives. *Schizophr Res Treatment*, 2013, 156084. doi:10.1155/2013/156084
- Beck, A. T., Baruch, E., Balter, J. M., Steer, R. A., & Warman, D. M. (2004). A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophr Res*, 68(2-3), 319-329. doi:10.1016/S0920-9964(03)00189-0
- Buchy, L., Czechowska, Y., Chochol, C., Malla, A., Joobert, R., Pruessner, J., & Lepage, M. (2010). Toward a model of cognitive insight in first-episode psychosis: verbal memory and hippocampal structure. *Schizophr Bull*, 36(5), 1040-1049. doi:10.1093/schbul/sbp015
- Granholm, E., Auslander, L. A., Gottlieb, J. D., McQuaid, J. R., & McClure, F. S. (2006). Therapeutic factors contributing to change in cognitive-behavioral group therapy for older persons with schizophrenia. *Journal of Contemporary Psychotherapy*, 36(1), 31-41.
- Grynszpan, O., Perbal, S., Pelissolo, A., Fossati, P., Jouvent, R., Dubal, S., & Perez-Diaz, F. (2011). Efficacy and specificity of computer-assisted cognitive

- remediation in schizophrenia: a meta-analytical study. *Psychol Med*, 41(1), 163-173.
- Lees, J., Applegate, E., Emsley, R., Lewis, S., Michalopoulou, P., Collier, T., . . . Drake, R. J. (2015). Calibration and cross-validation of MCCB and CogState in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(21-22), 3873-3882. doi:10.1007/s00213-015-3960-8
- Lepage, M., Buchy, L., Bodnar, M., Bertrand, M. C., Joober, R., & Malla, A. (2008). Cognitive insight and verbal memory in first episode of psychosis. *Eur Psychiatry*, 23(5), 368-374. doi:10.1016/j.eurpsy.2008.02.003
- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry*, 151, 145-151.
- Lysaker, P. H., Vohs, J., Hillis, J. D., Kukla, M., Popolo, R., Salvatore, G., & Dimaggio, G. (2013). Poor insight into schizophrenia: contributing factors, consequences and emerging treatment approaches. *Expert Rev Neurother*, 13(7), 785-793.
- Malla, A. K., Norman, R. M., Williamson, P., Cortese, L., & Diaz, F. (1993). Three syndrome concept of schizophrenia. A factor analytic study. *Schizophr Res*, 10(2), 143-150.
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzler, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164(12), 1791-1802.
- Medalia, A., & Saperstein, A. M. (2013). Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? *Curr Opin Psychiatry*, 26(2), 151-157. doi:10.1097/YCO.0b013e32835dcdbd4

- Medalia, A., & Thysen, J. (2008). Insight into neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34(6), 1221-1230. doi:10.1093/schbul/sbm144
- Nair, A., Palmer, E. C., Aleman, A., & David, A. S. (2014). Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 152(1), 191-200.
- Perivoliotis, D., Grant, P. M., Peters, E. R., Ison, R., Kuipers, E., & Beck, A. T. (2010). Cognitive insight predicts favorable outcome in cognitive behavioral therapy for psychosis. *Psychosis*, 2(1), 23-33.
- Pietrzak, R. H., Olver, J., Norman, T., Piskulic, D., Maruff, P., & Snyder, P. J. (2009). A comparison of the CogState Schizophrenia Battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 31(7), 848-859.
- Premkumar, P., Peters, E. R., Fannon, D., Anilkumar, A. P., Kuipers, E., & Kumari, V. (2011). Coping styles predict responsiveness to cognitive behaviour therapy in psychosis. *Psychiatry Res*, 187(3), 354-362. doi:10.1016/j.psychres.2010.12.029
- Vita, A., Barlati, S., Bellani, M., & Brambilla, P. (2014). Cognitive remediation in schizophrenia: background, techniques, evidence of efficacy and perspectives. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 23(1), 21-25. doi:10.1017/S2045796013000541
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (1st ed.). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect

sizes. *Am J Psychiatry*, 168(5), 472-485.
doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060855

Table 1 - Demographic data of CSRB normative sample

| | Healthy controls (n=35) | Patients (n=20) | Statistic | <i>p</i> |
|---|-------------------------|-----------------|---------------|----------|
| Age (years) | 32.89 (8.44) | 35.55 (9.52) | $t=-1.08$ | 0.29 |
| Gender (M:F) | 21:14 | 13:7 | $\chi^2=0.14$ | 0.71 |
| Parental socio-economic status ^a | 2.94(0.84) | 3.33(0.84) | $\chi^2=2.93$ | 0.23 |

^a Measured by the Hollingshead two-factor index (Hollingshead, 1965) in which 1= highest, 4=lowest

Table 2 - Demographic and clinical variables

| Patients who completed CRT (n=20) | |
|---|---------------------------|
| | M (SD) |
| Years of education | 11.65(2.08) |
| Baseline antipsychotics total dose (mg/day in clz equivalents) | 615.38(539.89) |
| Follow-up antipsychotics total dose (mg/day in clz equivalents) | 587.07(414.45) |
| SAPS total – baseline ^a | 25.26(14.06) ^b |
| SAPS total – follow-up ^a | 19.05(13.05) ^b |
| SANS total – baseline ^a | 26.42(13.62) |
| SANS total – follow-up ^a | 31.05(12.95) |
| WASI FSIQ | 90.30(11.89) |
| Global cognitive composite score (CSRB) – baseline | -1.51(1.10) |
| Global cognitive composite score (CSRB) – follow-up | -1.36(1.17) |
| BCIS total score – baseline | 2.70(6.24) |
| BCIS total score – follow-up | 2.75(4.98) |
| Diagnosis | n(proportion) |
| Schizophrenia | 1(0.05) |
| Schizophrenia - paranoid | 8(0.40) |
| Schizoaffective disorder | 6(0.30) |
| Schizophrenia - undifferentiated | 4(0.20) |
| Psychosis NOS | 1(0.05) |

^a n=19, SAPS and SANS were not used for one patient

^b The difference in SAPS total score between baseline and follow-up is statistically significant ($t_{(18)}=2.41$; $p=0.03$)

Table 3 - Partial correlations between change in cognitive performance and baseline insight levels

| Change in cognitive domain | Partial r | |
|----------------------------|--------------------------|---------------------|
| | BCIS Self-reflectiveness | BCIS Self-certainty |
| Speed of processing | 0.277 | -0.476* |
| Attention | -0.054 | -0.083 |
| Working memory | 0.300 | -0.075 |
| Visual memory | 0.313 | -0.464* |
| Verbal memory | 0.229 | -0.219 |
| Executive functions | -0.141 | -0.181 |
| Social cognition | -0.198 | -0.365 |
| Global composite score | 0.184 | -0.103 |

*p<0.05

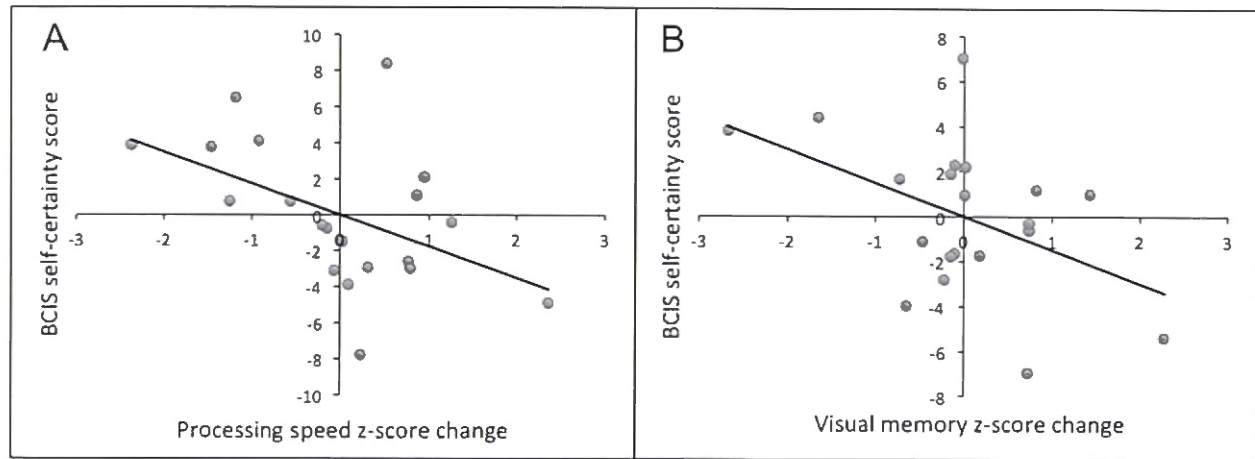


Figure 1 - Partial correlations between baseline insight levels and improvement in cognition after CRT

Note: Panel A: Baseline BCIS self-certainty score and improvement in speed of processing;
Panel B: Baseline BCIS self-certainty score and improvement in visual memory

CHAPITRE V : DISCUSSION GÉNÉRALE

La schizophrénie est un trouble de santé mentale sévère qui s'accompagne de déficits cognitifs affectant significativement le fonctionnement quotidien des patients. Dans les dernières années, plusieurs méthodes d'évaluation informatisées de ces déficits cognitifs ont été développées, mais peu d'entre elles sont structurées selon les recommandations du MATRICS. La seule qui s'y prête n'a pas été validée chez de jeunes patients présentant un premier épisode de psychose (PEP). De plus, on note une grande variabilité dans les atteintes cognitives et la réponse précoce au traitement chez ces patients présentant un PEP. En effet, certains patients sont plus résistants aux traitements conventionnels. Ceux-ci présenteraient entre autres des déficits cognitifs plus importants que les patients ayant une réponse favorable aux traitements. Certaines études ont suggéré que la mémoire verbale pourrait être un marqueur de rémission, mais peu d'études ont pu évaluer la rémission symptomatique précoce de façon longitudinale et de pair avec les fonctions cognitives. Ensuite, ces déficits cognitifs représentent une dimension de la schizophrénie sur laquelle les traitements conventionnels ont peu d'impact. Conséquemment, les interventions telle que la thérapie de remédiation cognitive (TRC) ont été développées, mais les tailles d'effets de ces traitements sont souvent modestes, ce qui pourrait expliquer que certains centres hésitent à investir dans ce type d'intervention malgré l'abondance d'études montrant des résultats encourageants. Il est donc important de se pencher sur les caractéristiques ou prédispositions des patients qui pourraient être associées à une efficacité accrue de la TRC.

Ainsi, cette thèse avait pour objectif d'examiner la dimension des atteintes cognitives dans les troubles psychotiques sous trois angles : (i) comparer les profils cognitifs

obtenus selon la structure du MATRICS entre la batterie informatisée CSRB et une batterie conventionnelle papier-crayon chez de jeunes patients présentant un PEP (article 1) (ii) évaluer durant les 15 premiers mois de traitement le maintien des critères de rémission symptomatique et les marqueurs cognitifs de la rémission (article 2), et (iii) évaluer le lien possible entre le niveau initial d'*insight* cognitif des patients et l'amélioration cognitive suite à une TRC (article 3).

Dans une première étude, deux cohortes de patients PEP ont été évaluées cognitivement à leur entrée dans un programme spécialisé d'intervention à l'aide une batterie cognitive conventionnelle (entre 2003 et 2010) ou de la CSRB (entre 2010 et 2014). Nous avons ensuite comparé les performances cognitives de sept domaines cognitifs (vitesse de traitement de l'information, attention, mémoire de travail, mémoire visuelle, mémoire verbale, fonctions exécutives et cognition sociale) selon le type de batterie utilisée (article 1 – Chapitre 2). Cette étude nous a aussi permis de caractériser les deux types de batteries qui sont utilisés dans les deux articles précédents. Ces résultats apportent une nouvelle perspective sur les études antérieures, notamment sur les différences qui peuvent exister entre les études qui cherchaient à caractériser les déficits cognitifs en schizophrénie à l'aide d'outils existants depuis quelques décennies, c'est-à-dire les tests neuropsychologiques traditionnels et les études randomisées et contrôlées récentes utilisant principalement des batteries informatisées. Cette transition vers les batteries informatisées s'observe de plus en plus en recherche et se reflète dans les travaux de cette thèse, puisque l'étude 2 utilise des tests conventionnels et que l'étude 3 utilise des tests informatisés.

Dans un deuxième temps, nous avons examiné les déficits cognitifs en début de maladie sous l'angle du lien entre la cognition et le pronostic clinique. Grâce à des évaluations longitudinales de symptômes chez des patients présentant un PEP durant la première année de leur traitement, nous avons pu classer prospectivement les

patients en rémission ou non selon les critères du RSWG appliqués du 6^e au 12^e mois de suivi. Les fonctions mnésiques de ces patients ont aussi été évaluées longitudinalement, au 3^e et au 15^e mois de traitement. Nous avons donc pu comparer les performances de mémoire de travail, mémoire visuelle et mémoire verbale des patients à deux moments durant leur suivi selon leur statut de rémission à la fin de leur première année de suivi (article 2 – Chapitre 3). Il s'agissait, dans cette étude, de voir comment les déficits cognitifs se caractérisent en début de maladie et comment ils sont reliés à l'issue clinique. En apportant de nouvelles connaissances sur l'importance clinique de ces déficits, nous nous sommes ensuite intéressés à l'idée d'intervenir sur la cognition dans cette population.

Enfin, dans un troisième article, nous nous sommes penchés sur les difficultés cognitives qui apparaissent plus tardivement chez des patients ayant vécu plusieurs épisodes psychotiques. Compte tenu de l'importance de la cognition pour l'issue clinique des patients, nous avons voulu offrir une TRC de groupe, assistée par ordinateur, à des patients ayant un diagnostic du spectre de la schizophrénie aux prises avec des déficits cognitifs résiduels. Puisqu'une des difficultés soulevée dans la littérature était la grande variabilité d'efficacité de l'intervention, nous avons corrélé le niveau d'*insight* cognitif de ces patients avant le début de l'intervention avec l'amélioration cognitive suite à la TRC (article 3 – Chapitre 4). Tout comme dans l'article 2, nous y retrouvons l'idée que les cohortes de patients ne sont pas homogènes et que certaines caractéristiques sont associées à de meilleures réponses aux traitements.

5.1 Synthèse des résultats

5.1.1 Première étude : Caractérisation des déficits cognitifs à l'aide de la batterie de recherche CogState chez des patients présentant un premier épisode de psychose

En comparant les performances des patients PEP sur les mêmes sept domaines cognitifs, nous avons découvert que celles-ci étaient semblables pour la mémoire de travail, les fonctions exécutives et pour la cognition sociale, peu importe s'ils avaient été évalués avec la batterie conventionnelle ou la CSRB. Cependant, les performances étaient meilleures sur la CSRB pour les domaines de la vitesse de traitement, l'attention, la mémoire visuelle et la mémoire verbale comparativement aux tests papier-crayon. Nous avons aussi pu constater, en comparant les profils cognitifs, que la mémoire verbale demeurait le domaine le plus atteint, peu importe la batterie utilisée. Il semble donc que pour certains domaines cognitifs la batterie conventionnelle soit plus sensible que la CSRB alors que pour d'autres domaines, la sensibilité ne différait pas significativement. Cette étude nous a aussi permis de mettre en évidence plusieurs autres avantages de la CSRB outre le temps d'administration et de cotation considérablement réduit. En effet, moins de patients ont dû être exclus à cause de données manquantes dans la cohorte du CSRB comparativement à la cohorte de la batterie conventionnelle.

Les différences de performance observées sont probablement dues en grande partie à des opérationnalisations différentes des domaines cognitifs dans chacune des batteries. La différence de performance la plus importante concernait les domaines de vitesse de traitement de l'information et l'attention. Ceci peut s'expliquer par plusieurs facteurs, d'abord plusieurs des tests utilisés dans la batterie conventionnelle pour mesurer ces deux domaines mesurent aussi la vitesse graphomotrice (*Code*, *Tracé A*, *d2*), alors que ce n'est pas le cas dans les tâches informatisées. Plus

particulièrement, le sous-test *Code* nécessite de bonnes habiletés graphomotrice pour recopier rapidement les symboles, alors que dans le cas du *Tracé A* et du *d2*, il s'agit d'avoir une bonne vitesse psychomotrice puisqu'on doit tracer des lignes reliant des chiffres ou des tirets aux lettres. La composante motrice du *Tracé A* et du *d2* est simple, mais elle l'est tout de même moins que de simplement cliquer sur un bouton de souris. Il est possible qu'un ralentissement graphomoteur ait affecté les performances aux tests conventionnels. D'ailleurs, certaines études suggèrent que même une exposition courte aux antipsychotiques peut avoir un impact sur la vitesse de motricité fine (Grootens et al., 2009; Krieger et al., 2001). Les habiletés de lecture ont aussi été sollicitées dans les conditions du *Stroop* utilisées pour mesurer la vitesse de traitement et l'attention. Ces tâches sont très différentes des tâches de temps de réaction utilisées dans la CSRB pour ces mêmes domaines. De plus, le niveau d'éducation peut affecter la performance dans toutes les conditions du *Stroop*, ce qui aurait pu aussi désavantager les patients testés avec la batterie conventionnelle (Van der Elst et al., 2006). Puisque la plupart des tâches de vitesse de traitement et d'attention de la CSRB utilisent les temps de réaction comme mesures, elles sont plus ciblées et plus simples que les tâches de la batterie conventionnelle. Par exemple, le sous-test *Code* n'exige pas que de la vitesse de traitement de l'information, mais aussi de la motricité fine, du balayage visuel, de l'attention, de la mémoire de travail et de la flexibilité mentale. Nous nous trouvons donc à mesurer beaucoup plus d'habiletés différentes dans ce genre de tâche que dans une tâche de détection visuelle à temps de réaction. Les performances dans les domaines de la mémoire visuelle et verbale étaient aussi différentes selon la batterie utilisée. En mémoire visuelle, l'absence de demande sur les habiletés graphomotrices et les mesures impliquant plutôt de la reconnaissance que du rappel libre peuvent expliquer la performance supérieure à la CSRB comparativement à la batterie conventionnelle. En mémoire verbale, la tâche structurée d'apprentissage d'une liste de mot appartenant à trois catégories sémantiques différentes pourrait être plus facile à

réaliser pour les patients que celle de l'apprentissage d'une histoire courte où l'information à encoder est plus riche sémantiquement et plus détaillée.

Par ailleurs, il est intéressant de constater que les performances en cognition sociale étaient similaires entre les deux batteries. En effet, la tâche conventionnelle demandait de compléter une courte bande dessinée de 4 cases avec le bon dessin selon les pensées et les sentiments des personnages que le sujet pouvait déduire de l'histoire présentée sans texte. Cette tâche relève donc de deux domaines de la cognition sociale appelés métacognition et reconnaissance d'affect. La tâche de cognition sociale de la CSRB est une tâche de discrimination de type « trouvez l'intrus » parmi des images d'expressions faciales ou de paires d'yeux où une des expressions faciales diffère des 3 autres, ou encore une paire d'yeux ne regarde pas dans la même direction que les autres. Le domaine de cognition sociale mesuré est donc différent ici, il s'agit plutôt de discrimination d'affect et de traitement du regard (eye gaze processing). La similitude des résultats est probablement expliquée par le fait que pratiquement tous les domaines de cognition sociale sont affectés chez les patients schizophrènes (Green, Horan, & Lee, 2015). Il se pourrait donc que même si les sous-domaines de cognition sociale mesurés ne sont pas les mêmes dans les deux batteries, le niveau d'atteinte cognitive dans les deux tâches soit semblable.

Comparativement à l'étude de validation de Pietrzak et de ses collaborateurs (2009), nous avons obtenu des résultats différents. Comme il était attendu, les tailles d'effet de notre étude étaient plus petites que celles rapportées par Pietrzak, probablement puisque nos cohortes étaient plus jeunes et incluaient des diagnostics plus variés du spectre des troubles psychotiques non-affectifs et affectifs (p. ex. trouble bipolaire avec symptômes psychotiques). D'autres différences dans la méthodologie de l'étude de 2009 peuvent aussi partiellement expliquer les disparités dans les résultats. D'abord, l'étude de Pietrzak n'utilisait pas tous les tests disponibles de la CSRB, mais s'est plutôt limitée à utiliser un test par domaine cognitif. Ils ont aussi comparé

la CSRB à la MCCB, semblable à la batterie conventionnelle que nous avons utilisée. Celle-ci comprend une tâche informatisée pour mesurer l'attention, la version paires identiques du Continuous Performance Test, ce qui favorisait légèrement l'hypothèse que les résultats aux deux batteries soient semblables. Cette étude utilise aussi des corrélations pour comparer les résultats des deux batteries, on ne peut donc pas voir si l'ordre de grandeur des résultats obtenus est le même puisque deux distributions de scores peuvent être fortement corrélées même si l'étendue des scores est différente.

En somme, cette étude nous a permis de clarifier les caractéristiques de la batterie CSRB dans une cohorte de patients présentant un PEP. Ces particularités seront très importantes à considérer dans les études futures pour bien choisir la modalité d'évaluation cognitive selon les questions de recherche posées. Elle a aussi permis de mieux comprendre comment les résultats des études récentes utilisant des batteries informatisées sur des échantillons de patients PEP peuvent se comparer à ceux des études précédentes utilisant des batteries conventionnelles. Cette étude ne s'est cependant pas intéressée aux déficits spécifiques des patients PEP ni au lien que pourraient avoir ces déficits avec la rémission durant les premières années de suivi. Ce fut le sujet de la deuxième étude.

5.1.2 Deuxième étude : Suivi de la performance mnésique sur 12 mois en lien avec l'atteinte de la rémission symptomatique lors d'un premier épisode de psychose

En utilisant une définition de rémission symptomatique ayant fait l'objet d'un consensus, nous avons observé que les patients en rémission montraient une meilleure mémoire verbale que les patients symptomatiques, non seulement au début du traitement (Bodnar et al., 2008b; Bodnar et al., 2010), mais 15 mois plus tard. Lors de la première évaluation cognitive après trois mois de traitement, les patients

en rémission avaient également une meilleure mémoire visuelle que les patients symptomatiques. Ceci pourrait indiquer que la mémoire visuelle n'est pas réellement un marqueur de rémission précoce, ou alors qu'elle est un marqueur plus facilement influencé par des variables de nuisances comme le niveau de sévérité des symptômes positifs et négatifs ainsi que les effets de pratique ou de familiarisation avec le contexte d'évaluation. La mémoire de travail, quant à elle, n'était pas significativement différente entre les sous-groupes de patients, peu importe le moment de l'évaluation.

Nous avons donc reproduit les résultats de certaines études qui n'avaient cependant pas pu appliquer l'ensemble des critères de rémission faute de données longitudinales (Bodnar et al., 2008b; Bodnar et al., 2010; Helldin et al., 2006). Nous avons aussi confirmé que cette différence cognitive était stable pendant une période d'un an. Ce sous-groupe de patients PEP demeurant symptomatiques dans les premières années de traitement ne sont pas seulement différents des autres patients sur le plan de la mémoire verbale, mais ils montrent aussi des performances de cognition sociale significativement plus faibles (Montreuil et al., 2010). Il semble aussi que ces patients toujours symptomatiques présentent des anomalies en neuroimagerie. En effet, ces patients auraient bilatéralement un volume significativement plus faible de l'hippocampe et de la matière grise parahippocampique comparativement aux patients en rémission (Bodnar et al., 2011; Bodnar et al., 2010; Bodnar, Malla, et al., 2012), ainsi qu'une diminution significative de l'intégrité de la matière blanche du faisceau longitudinal supérieur et du faisceau arqué (Luck et al., 2011). De plus, ces patients symptomatiques montrent une activité anormale durant une tâche d'encodage dans la région du gyrus cingulaire postérieur gauche comparativement aux patients en rémission, dans une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (Bodnar, Achim, et al., 2012). Lorsqu'on considère toutes les études que nous avons pu réaliser dans cette cohorte de patients, l'ensemble des résultats a des implications importantes pour la compréhension de ce qui différencie les patients

ayant un bon pronostic de ceux qui n'en n'ont pas. Tel que mentionné en introduction, cette cohorte de patients n'a pas encore cumulé plusieurs années de traitements pharmacologiques et d'hospitalisations répétées, ce qui permet d'éliminer d'importants facteurs confondants. Nos résultats indiquent qu'au moment du PEP, un sous-groupe de patients semble être différent au point de vue de la conformation du cerveau, des patrons d'activation cérébrale ainsi que du fonctionnement cognitif. Ces indices seraient annonciateurs d'un moins bon pronostic.

Si on considère les particularités neurobiologiques trouvées lorsqu'on compare les patients en rémission et ceux qui ne le sont pas, des liens peuvent être fait avec nos résultats cognitifs. En effet, il n'est pas surprenant que l'on retrouve chez les patients qui n'ont pas atteint la rémission des déficits plus importants en mémoire verbale ainsi qu'un volume réduit de l'hippocampe et de la matière grise parahippocampique, ces structures étant fortement impliquées en mémoire. En ce qui concerne l'activité anormale du gyrus cingulaire postérieur gauche chez ce même sous groupe de patients, il s'agit aussi d'une région impliquée dans le traitement sémantique de l'information et dans l'encodage (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009). Au plan des différences dans l'intégrité de certains faisceaux de matière blanche, celle observée dans le faisceau arqué bilatéralement est aussi compatible avec des difficultés de mémoire puisqu'il connecte les régions temporales médianes (amygdales et hippocampe) au cortex orbito-frontal (Kier, Staib, Davis, & Bronen, 2004). Les différences notées au niveau du faisceau supérieur longitudinal pourraient aussi être reliées à des difficultés mnésiques, mais ce faisceau est plus vaste que le faisceau arqué et est impliqué dans plusieurs autres domaines cognitifs, notamment l'attention, les émotions et le langage (Mesulam, 1998). Ces particularités neurobiologiques sont bilatérales, c'est-à-dire que nous n'observons pas de différence plus marquée dans un hémisphère cérébral qu'un autre. Il n'est pas encore clair à l'heure actuelle comment ces particularités pourraient affecter seulement la mémoire verbale et non pas la mémoire au sens large.

En examinant les résultats graphiques de cette étude (Figure 1 au Chapitre 2), on observe une augmentation de la performance en mémoire verbale chez les patients en rémission. L'analyse des effets principaux de la MANOVA indiquent que globalement, toutes les performances sont meilleures à l'évaluation de suivi, ce qui est possiblement attribuable à l'effet de pratique. On a déjà suggéré que les patients schizophrènes ne montraient pas d'effet de pratique comparativement à des sujets contrôles sur des batteries mesurant le quotient intellectuel (Hedman et al., 2013). On pourrait spéculer que de meilleures habiletés cognitives engendreraient de plus grands effets de pratique, mais ceci ne concorderait pas avec l'augmentation de performance légèrement plus importante chez les patients n'ayant pas atteint la rémission en mémoire visuelle. Toujours de façon spéculative, peut-être que la présence d'un plus grand effet de pratique en mémoire verbale est aussi un marqueur de rémission précoce chez ces patients.

En somme, cette étude montre que la faiblesse en mémoire verbale se présenterait comme un marqueur stable de la rémission symptomatique précoce des patients présentant un PEP. Les marqueurs neurobiologiques étant difficiles à évaluer rapidement en milieu clinique, la mémoire verbale pourrait être un des indicateurs les plus faciles à évaluer parmi ceux qui distinguent les patients répondant mieux aux traitements. Cette étude ne s'est cependant pas penchée sur les interventions possibles sur ces difficultés cognitives. Ce fut l'objet de la troisième étude.

5.1.3 Troisième étude : Impact de l'insight cognitif sur la réponse à une thérapie de remédiation cognitive en schizophrénie

Les hypothèses pour cette étude ont été partiellement confirmées. Après avoir contrôlé la performance cognitive initiale, il apparaît qu'un meilleur *insight* cognitif avant le début de la TRC soit associé à une plus grande amélioration cognitive dans

certains domaines cognitifs. Spécifiquement, un niveau plus faible de certitude de soi (*self-certainty*) était significativement corrélé avec une plus grande amélioration de la vitesse de traitement de l'information et de la mémoire visuelle. La sous-échelle de réflexion sur soi (*self-reflectiveness*) n'a pas montré de corrélation significative avec le changement de performance cognitive après la TRC.

Contrairement à ce qu'on pourrait penser, les deux sous-échelles de la BCIS ne mesurent pas des concepts à l'opposé d'un même continuum, mais des composantes relativement indépendantes de l'*insight* cognitif (Beck et al., 2004). La différenciation de celles-ci dans nos résultats pourrait indiquer que même si une personne présente de bonnes capacités de réflexion sur elle-même, cela n'implique pas nécessairement que cette personne ne soit ouverte à modifier ses croyances. Bien que ceci soit spéculatif, la faible certitude de soi pourrait sous-tendre une plus grande ouverture ou une attitude plus favorable à tout type d'intervention psychosociale, incluant la TRC.

Il est difficile d'expliquer pourquoi les associations étaient spécifiques à la vitesse de traitement de l'information et la mémoire visuelle. Un lien a déjà été démontrée entre la certitude de soi et la mémoire en général, mais sans préciser quelle serait l'association spécifique avec la mémoire visuelle (A. Nair, E. C. Palmer, A. Aleman, & A. S. David, 2014). De plus, nos travaux tendent à montrer que c'est plutôt la mémoire verbale qui est reliée à l'*insight* cognitif (Buchy et al., 2010; M. Lepage et al., 2008). Par contre, ces données proviennent d'échantillons de patients en PEP, il est donc possible que les associations soient différentes chez des patients chroniques, comme ceux à qui nous avons offert l'intervention. L'explication la plus probable réside sans doute dans les particularités psychométriques des tests; la petite taille de notre échantillon ou la grande variabilité dans les changements cognitifs observés auraient pu affecter la détectabilité des corrélations. Nous croyons qu'il est plus

probable que l'impact de la certitude de soi soit non spécifique, mais que ces facteurs ont réduit notre capacité à détecter toutes les corrélations significatives.

Concernant les effets de pratique qui auraient pu être causés par l'administration répétée de la CSRB avant et après l'intervention, il est peu probable que nous en ayons mesuré. Il s'agit d'une des variables confondantes à considérer puisque le devis n'incluait pas de groupe contrôle ayant aussi passé la CSRB à deux reprises. L'étude la plus récente sur les propriétés psychométriques de la batterie indique des effets de pratique négligeables pour la plupart des domaines mesurés (Lees et al., 2015). En effet, les d de Cohen mesurés pour les effets de pratique étaient plus petits de 0,09 pour tous les domaines sauf la cognition sociale, qui montrait un d de Cohen de 0,34 (Lees et al., 2015). Malgré l'effet de pratique possiblement observable en cognition sociale, nos résultats indiquent que certains patients avaient des performances plus faibles lors de leur évaluation de suivi, ce qui ne plaide pas en faveur d'un effet de pratique significatif dans nos données.

En somme, nous avons mis en évidence des associations entre une faible certitude de soi et de plus grandes améliorations de performance en vitesse de traitement de l'information et en mémoire visuelle suite à une TRC chez des patients ayant un diagnostic du spectre de la schizophrénie.

5.2 Limites

Bien que cette thèse apporte plusieurs contributions, elle comporte aussi certaines limites. Pour la première étude, l'administration des deux batteries n'a pas pu être randomisée ou contrebalancée puisqu'il s'agissait d'une cohorte rétrospective. Ceci nous permettait en contre-partie de bénéficier d'un grand échantillon de patients, mais nous ne pouvions contrôler l'ordre d'administration des batteries. Le grand

échantillon de patients augmente aussi beaucoup la puissance statistique, toutefois il est important de garder en tête que les différences statistiquement significatives ne sont pas nécessairement cliniquement significatives. Il est aussi possible que la cohorte de jeunes patients ait été plus familier avec les tests informatisés qu'avec les tests papier-crayons et que ceci les aient avantagés sur la CSRB. Cependant, les études tendent à montrer que les personnes plus âgées ne sont pas significativement désavantagées par l'évaluation informatisée (Irani et al., 2012; Mielke et al., 2014). Nous avons rétrospectivement noté une différence significative dans le niveau de symptômes au moment de l'évaluation cognitive entre les deux cohortes. Ceci peut être dû à la différence de 3 semaines dans le délai d'évaluation après l'entrée au programme PEPP, même si statistiquement cette différence n'est pas significative, elle pourrait l'être cliniquement.

Concernant les études 1 et 2, comme l'évaluation des symptômes avait lieu à l'intérieur d'un mois avant ou après l'évaluation cognitive, elle ne reflète pas nécessairement le niveau précis de symptômes le jour de l'évaluation cognitive. Dans le même ordre d'idée, il existe une variabilité notable dans le délai d'administration de la première évaluation des symptômes et de la première évaluation cognitive chez les patients. Ceci est dû au délai nécessaire pour que les patients soient aptes à consentir à l'étude et qu'ils fournissent des évaluations valides. Cependant, les délais de suivi prévus sont respectés et s'il n'est pas possible de prendre rendez-vous avec le patient dans un délai raisonnable de la date prévue de suivi, les données sont considérées manquantes et le patient est recontacté pour la prochaine date de suivi prévue. De plus, la taille des groupes comparés dans ces deux études était inégale, ce qui aurait pu affecter la magnitude des effets statistiques.

Dans la deuxième étude, nous n'avons pas inclus dans notre analyse tous les domaines cognitifs suggérés par MATRICS, mais seulement les trois domaines liés à la mémoire. Tel que présenté dans le cadre théorique et dans le Chapitre 3, nous

avons convenu que la cognition sociale méritait une investigation séparée des autres domaines cognitifs et nous ne pouvions reconstituer les trois autres domaines cognitifs avec les données de l'évaluation de suivi puisque certains tests n'étaient pas réadministrés à la deuxième évaluation cognitive. Par ailleurs, les taux de rémission symptomatique dans les premières années de traitement rapportés dans la littérature varient considérablement, allant de 24% à 87% (Gaebel et al., 2013). Dans notre échantillon, le taux de rémission est de 24%. Il est important de noter que les taux peuvent varier grandement selon la définition de rémission utilisée, par exemple, un pourcentage beaucoup plus élevé de rémission est rapporté si seulement les symptômes positifs sont pris en considération (Ashok Malla et al., 2006). Selon les directives du RSWG, que nous avons appliquées, un niveau de symptômes positifs et négatifs minimal doit être atteint pour qu'un patient soit considéré en rémission (N. C. Andreasen et al., 2005).

Enfin, l'absence de groupe contrôle dans le devis de l'étude 3 ne permet pas de conclure sur l'efficacité de la TRC, toutefois ceci ne faisait pas partie des objectifs de l'étude. Par ailleurs, le devis n'incluait pas non plus d'évaluation cognitive de suivi pour les patients ayant quitté l'étude prématurément. La plupart des patients qui se sont retirés de l'étude l'ont fait après moins de 9 heures d'intervention et il est peu probable que des changements cognitifs significatifs puissent être observés si tôt. De plus, nous n'avons pas réussi à revoir les deux patients qui ont quitté l'étude juste avant son terme. Notre taux d'attrition pour cette étude approchait les 40%, ce qui est relativement élevé, mais fréquemment observé dans les études demandant un grand investissement de temps (notre devis demandait au total 28 visites sur 3 ou 4 mois). Nos résultats montrent une facette de la variabilité observée dans l'efficacité de la TRC, mais l'*insight* cognitif n'est certainement pas la seule explication à cette variabilité. La motivation ainsi que le type de motivation (intrinsèque vs extrinsèque) ont probablement un impact, mais n'ont pas été mesurées dans cette étude. Il est aussi possible que certains patients répondent mieux à une intervention individuelle

plutôt qu'en groupe, ou encore en s'entraînant avec des exercices papiers-crayons plutôt qu'à l'ordinateur.

Malgré les limites soulevées, cette thèse apporte une contribution significative au domaine de la cognition en schizophrénie et autres psychoses, en plus d'avoir plusieurs implications cliniques.

5.3 Apports de la thèse et implications cliniques

Un premier apport de cette thèse est d'avoir mis en évidence les similitudes et les différences associées à la modalité d'évaluation chez de jeunes patients présentant un PEP. Jusqu'à maintenant, les batteries informatisées étaient utilisées en présumant qu'elles produisaient des résultats semblables aux batteries papier-crayon conventionnelles. C'est d'ailleurs ce qui avait été démontré avec la batterie informatisée que nous avons utilisée, la CSRB, mais chez des patients souffrant de schizophrénie chronique (Pietrzak, Olver, et al., 2009). Les patients PEP représentent une population différente des patients traités depuis plusieurs années et il est important de valider nos outils de mesure dans les deux populations considérant que les batteries informatisées sont surtout utilisées dans le développement de nouveaux traitements. La première étude indique que certains domaines recommandés par MATRICS sont opérationnalisés de façon différente entre les tests conventionnels et les tests informatisés et qu'il faut en tenir compte dans la planification des études en définissant les variables cognitives que l'on souhaite mesurer *a priori*. L'article 1 a permis d'apporter de nouvelles informations psychométriques sur une des seules batteries informatisées dont la structure est compatible aux recommandations du MATRICS.

Un autre apport majeur de cette thèse a été de pouvoir étudier les performances cognitives de sous-groupes de patients en rémission et symptomatiques, catégorisés en appliquant l'ensemble des critères suggérés par le RSWG. La grande majorité des études dans le domaine n'avaient pas accès à des données longitudinales sur la sévérité des symptômes de leurs patients, alors que le maintien dans le temps d'un niveau minimal de symptômes est central à la définition de rémission. Nous avons eu la chance d'avoir accès à une cohorte de patients qui avait été rigoureusement évaluée sur plusieurs mois, ce qui avait rarement été le cas dans les études précédentes. De plus, nous avons réussi à reproduire les résultats préliminaires de nos premières études dans le domaine, à savoir que la mémoire verbale est significativement plus faible chez les patients symptomatiques que chez ceux qui ne le sont plus. Bien que ces sous-groupes aient été caractérisés par des marqueurs de neuroimagerie, la mémoire verbale demeure un marqueur plus facile à évaluer en début de traitement que l'IRMf, par exemple. Conséquemment, il pourrait s'agir d'un marqueur facilement utilisable en milieu clinique pour identifier les patients nécessitant un suivi, un traitement plus intensif ou des interventions supplémentaires telles que la remédiation cognitive.

Un autre apport significatif de cette thèse est l'introduction d'une intervention de TRC à l'Institut Universitaire de Santé Mentale Douglas (IUSMD). Dans les dernières années, le nombre de publications sur cette intervention a grandi exponentiellement. Il s'agit d'une des avenues de traitement des déficits cognitifs les plus prometteuses en santé mentale à l'heure actuelle et que nous avons fait connaître davantage aux différents intervenants et décideurs de l'IUSMD. Un autre projet de recherche de plus grande envergure utilisant cette approche a vu le jour par la suite. Par l'introduction de cette étude, nous avons sensibilisé les intervenants aux déficits cognitifs parfois peu connus ou perçus comme immuables de leur clientèle. Bien que la TRC soit accessible par l'entremise de projets de recherche, il s'agit d'une

nouvelle option d'intervention qui, auparavant, n'était pas offerte aux patients de l'IUSMD.

Cette thèse a aussi contribué à mieux comprendre l'hétérogénéité des effets de la TRC sur l'amélioration cognitive en se penchant sur une caractéristique des patients : leur niveau d'*insight* cognitif. Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude à s'y intéresser dans ce contexte, alors que l'on connaît très bien son impact sur le succès des psychothérapies et sur l'observance au traitement. Cette hétérogénéité demeure un obstacle à l'implantation à plus grande échelle de ce type d'intervention. Il est donc primordial de chercher à expliquer cette variabilité pour ensuite tenter de la réduire et offrir de nouvelles avenues thérapeutiques intéressantes pour les milieux d'intervention en santé mentale qui doivent souvent faire beaucoup avec peu.

De façon globale, cette thèse nous a permis d'avoir une vue d'ensemble sur les déficits cognitifs en schizophrénie, du premier épisode de psychose aux épisodes multiples .

5.4 Perspectives futures

Bien que cette thèse ait contribué à l'avancement des connaissances dans le domaine de la cognition en schizophrénie et autres psychoses, des études additionnelles seront nécessaires pour confirmer ou reproduire les résultats obtenus et pour continuer d'élargir nos connaissances. D'autres études pourraient vérifier la comparaison entre les performances de la CSRB et une batterie conventionnelle dans un devis qui permettrait, par exemple, de tester les mêmes patients à l'aide des deux batteries de façon contrebalancée. De plus, selon nos résultats, il pourrait être pertinent d'accompagner la CSRB de tests conventionnels dans les domaines de la vitesse de traitement de l'information et de l'attention lorsque cette batterie est utilisée chez des

patients en PEP. Par exemple, on pourrait ajouter un test pour chacun de ces domaines, possiblement ceux utilisés dans la MCCB, batterie originale développée pour appliquer les recommandations MATRICS. Le sous-test *Code* et la version paires identiques du *Continuous Performance Test* pourraient être ajoutés en vue d'améliorer la comparabilité de la batterie à la MCCB. Ceci allongerait un peu la durée de passation, mais puisque le sous-test *Code* est très court et que la tâche *Continuous Performance Test* est aussi informatisée, il s'agit d'une option sans inconvénients majeurs, sauf peut-être l'achat des tests. L'étude que nous avons élaborée sur la CSRB indique aussi que dans les études futures, une analyse coût-bénéfice sera nécessaire pour choisir l'approche d'évaluation cognitive à préconiser. L'avantage de temps et d'effectifs réduit est intéressant pour les grandes études longitudinales de cohortes, alors que pour des études plus pointues à échantillon réduit, qui s'intéresseraient, par exemple, à un mécanisme cognitif précis tel que la mémoire associative, des tests traditionnels seraient plus indiqués.

Le maintien de la rémission est aussi un facteur important que nous avons évalué sur 6 mois dans l'étude 2, mais qui pourrait l'être sur de plus longues périodes. Les marqueurs cognitifs pourraient également être examinés en fonction de la rémission et selon le diagnostic confirmé plus tard dans le suivi à l'aide de plus grands échantillons. Il est possible que les patients ayant un diagnostic confirmé de schizophrénie diffèrent sur le plan cognitif des patients qui auraient, par exemple, un diagnostic de trouble bipolaire avec symptômes psychotiques.

Concernant l'étude 3, nos résultats pourraient être confirmés à l'aide d'études comprenant un groupe contrôle, actif ou non, et pourraient aussi s'intéresser à d'autres formes d'insight, par exemple, l'autocritique des patients face à leurs propres difficultés cognitives. Ces études pourraient aider à déterminer les caractéristiques psychologiques ou cognitives les plus pertinentes à prendre en considération dans l'administration de la TRC. S'il s'avère que l'*insight* est un

facteur important, de nouvelles approches pourraient être développées pour tenter d'améliorer ce niveau d'*insight* et vérifier si les patients moins autocritiques peuvent être amenés à bénéficier davantage des interventions visant à améliorer leurs fonctions cognitives. Au plan de l'intervention en tant que telle et malgré les difficultés que nous avons rencontré dans l'étude par rapport à l'attrition et la très grande variabilité des résultats, la TRC est une intervention qui mérite d'être offerte à plus grande échelle. Une façon de la rendre plus efficace serait de spécialiser l'intervention, c'est-à-dire de se concentrer sur un domaine cognitif et de l'offrir aux patients montrant un déficit dans ce domaine particulier ou alors de cibler le domaine cognitif le plus atteint chez le patient qui pourra travailler sur ce domaine au sein d'un groupe d'intervention où chaque patient ne pratique pas nécessairement les mêmes habiletés. Comme il est plus facile de développer des activités de groupe favorisant le transfert si une seule fonction cognitive est ciblée, on pourrait dédier plus de temps à la partie « transfert » de l'entraînement. Il serait intéressant de développer des activités de mise en application des fonctions cognitives comme des jeux de rôles qui pourraient être ajoutés aux discussions de groupes. Ceux-ci amélioreraient peut-être le transfert des résultats de l'entraînement à la vie quotidienne. Ces recommandations visent à obtenir des résultats plus homogènes, mais auraient l'inconvénient de limiter le nombre de patients éligibles à l'intervention. Selon notre expérience, le format de groupe est un aspect permettant d'engager plus solidement certains patients et de stimuler leurs habiletés sociales même si elles ne font pas partie des cibles thérapeutiques. Le choix des activités par ordinateur est important et, bien que nous ne croyons pas qu'il soit nécessaire de se procurer des programmes complexes et dispendieux, il est primordial que les recherches de programmes et l'analyse des activités soient faites par un professionnel en neuropsychologie. Si on démarre une telle initiative dans un milieu de soin ou de suivi psychiatrique, l'investissement peut être modeste au début en commençant qu'avec quelques patients. Un investissement initial de ressources pour faire connaître l'intervention auprès des différents intervenants et décideurs serait

nécessaire pour que des patients soient référés régulièrement. Il est aussi important d'évaluer les patients avant et après l'intervention tout en restant conscient que les données accumulées ne sont pas des preuves d'efficacité, mais bien des indicateurs potentiellement utiles aux administrateurs et aux thérapeutes. Pour accumuler des preuves de l'efficacité de l'intervention, il faudra que des études randomisées et contrôlées continuent d'être entreprises malgré les difficultés d'obtenir de grands échantillons si on veut spécialiser l'intervention et la rendre plus efficace. En suivant les recommandations que nous avons pu formuler suite à la troisième étude, nous sommes d'avis que la TRC mérite d'être développée dans les milieux de réhabilitation psychiatrique, d'autant plus que cette intervention montre une bonne tolérabilité chez les patients et qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas beaucoup d'autres interventions accessibles visant les déficits cognitifs dans ces milieux.

CONCLUSION

La présente thèse a examiné plusieurs aspects de la cognition en schizophrénie et autres psychoses. Tout d'abord, la première étude a souligné les particularités d'une batterie cognitive informatisée dans une cohorte de patients présentant un premier épisode de psychose en comparaison à celles d'une batterie cognitive conventionnelle. Les performances étaient similaires notamment pour les domaines de la mémoire de travail, des fonctions exécutives et de la cognition sociale, mais significativement meilleures en vitesse de traitement de l'information, en attention, en mémoire visuelle et en mémoire verbale avec la batterie informatisée. Par contre, peu importe la batterie utilisée, la mémoire verbale demeurait le domaine le plus touché chez ces patients. D'ailleurs, dans la deuxième étude, les patients en premier épisode de psychose toujours symptomatiques après 12 mois de traitement montraient une mémoire verbale significativement plus faible que celle des patients en rémission, au début du traitement ainsi qu'un an plus tard. Il semble que la mémoire verbale soit un marqueur de rémission précoce spécifique puisque la mémoire visuelle et la mémoire de travail n'ont pas montré d'associations semblables. Enfin, lorsque nous avons offert une intervention de remédiation cognitive à des patients souffrant de schizophrénie dans la troisième étude, des corrélations ont été mises en évidence entre un faible niveau de certitude de soi et une plus grande amélioration de la vitesse de traitement de l'information et de la mémoire visuelle. Ceci suggère que la certitude de soi pourrait être une prédisposition affectant l'efficacité de la thérapie de remédiation cognitive. Dans de futures études, il sera important de tenir compte des particularités des différents types

de batteries cognitives disponibles pour s'assurer d'évaluer la cognition de façon appropriée et selon les questions de recherche posées. Il serait aussi intéressant de pousser l'examen de la mémoire verbale comme marqueur de rémission sur de plus longues périodes de suivi ou en explorant son lien à la rémission fonctionnelle. Finalement, les efforts devraient être maintenus dans le développement d'interventions de remédiation cognitive en santé mentale, particulièrement dans la recherche de méthodes pour rendre la thérapie la plus efficace possible.

RÉFÉRENCES

- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophr Res*, 78(1), 35-43. doi:10.1016/j.schres.2005.05.008
- Albus, M., Hubmann, W., Scherer, J., Dreikorn, B., Hecht, S., Sobizack, N., & Mohr, F. (2002). A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252(6), 262-267.
- Andreasen, N. C. (1984a). *Modified Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa.
- Andreasen, N. C. (1984b). *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa.
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Jr., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*, 162(3), 441-449.
- August, S. M., Kiwanuka, J. N., McMahon, R. P., & Gold, J. M. (2012). The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): clinical and cognitive correlates. *Schizophr Res*, 134(1), 76-82. doi:10.1016/j.schres.2011.10.015
- Bakkour, N., Samp, J., Akhras, K., El Hammi, E., Soussi, I., Zahra, F., . . . Toumi, M. (2014). Systematic review of appropriate cognitive assessment instruments used in clinical trials of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 216(3), 291-302. doi:10.1016/j.psychres.2014.02.014

- Barch, D. M. (2009). Neuropsychological abnormalities in schizophrenia and major mood disorders: similarities and differences. *Curr Psychiatry Rep*, 11(4), 313-319.
- Barlatti, S., Deste, G., De Peri, L., Ariu, C., & Vita, A. (2013). Cognitive remediation in schizophrenia: current status and future perspectives. *Schizophr Res Treatment*, 2013, 156084. doi:10.1155/2013/156084
- Beck, A. T., Baruch, E., Balter, J. M., Steer, R. A., & Warman, D. M. (2004). A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophr Res*, 68(2-3), 319-329. doi:10.1016/S0920-9964(03)00189-0
- Bellucci, D. M., Glaberman, K., & Haslam, N. (2003). Computer-assisted cognitive rehabilitation reduces negative symptoms in the severely mentally ill. *Schizophr Res*, 59(2-3), 225-232.
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral cortex*, 19(12), 2767-2796.
- Birchwood, M., McGorry, P., & Jackson, H. (1997). Early intervention in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 170, 2-5.
- Bodnar, M., Achim, A. M., Malla, A. K., Joober, R., Benoit, A., & Lepage, M. (2012). Functional magnetic resonance imaging correlates of memory encoding in relation to achieving remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 200(4), 300-307. doi:10.1192/bjp.bp.111.098046
- Bodnar, M., Harvey, P.-O., Malla, A. K., Joober, R., & Lepage, M. (2011). The parahippocampal gyrus as a neural marker of early remission in first-episode psychosis: a voxel-based morphometry study. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 4(4), 217-228.
- Bodnar, M., Malla, A., Joober, R., & Lepage, M. (2008a). Cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*, 193(4), 297-304.

- Bodnar, M., Malla, A., Joober, R., & Lepage, M. (2008b). Cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*, 193(4), 297-304. doi:10.1192/bjp.bp.107.040410
- Bodnar, M., Malla, A. K., Czechowska, Y., Benoit, A., Fathalli, F., Joober, R., . . . Lepage, M. (2010). Neural markers of remission in first-episode schizophrenia: a volumetric neuroimaging study of the hippocampus and amygdala. *Schizophr Res*, 122(1-3), 72-80. doi:10.1016/j.schres.2010.06.013
- Bodnar, M., Malla, A. K., Joober, R., Lord, C., Smith, E., Pruessner, J., & Lepage, M. (2012). Neural markers of early remission in first-episode schizophrenia: a volumetric neuroimaging study of the parahippocampus. *Psychiatry Res*, 201(1), 40-47. doi:10.1016/j.psychresns.2011.07.012
- Bowie, C. R., Depp, C., McGrath, J. A., Wolyniec, P., Mausbach, B. T., Thornquist, M. H., . . . Pulver, A. E. (2010). Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 167(9), 1116-1124. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101406
- Bowie, C. R., Leung, W. W., Reichenberg, A., McClure, M. M., Patterson, T. L., Heaton, R. K., & Harvey, P. D. (2008). Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry*, 63(5), 505-511.
- Bozikas, V. P., & Andreou, C. (2011). Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45(2), 93-108. doi:doi:10.3109/00048674.2010.541418
- Brikenkamp, R., & Zillmer, E. (1998). *The d2 Test of Attention*: Hogrefe & Huber Publishers.
- Brissos, S., Dias, V. V., Balanza-Martinez, V., Carita, A. I., & Figueira, M. L. (2011). Symptomatic remission in schizophrenia patients: relationship with social functioning, quality of life, and neurocognitive performance. *Schizophr Res*, 129(2-3), 133-136. doi:10.1016/j.schres.2011.04.001

- Buchanan, R. W., Freedman, R., Javitt, D. C., Abi-Dargham, A., & Lieberman, J. A. (2007). Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 33(5), 1120-1130. doi:10.1093/schbul/sbm083
- Buchy, L., Czechowska, Y., Chochol, C., Malla, A., Joobor, R., Pruessner, J., & Lepage, M. (2010). Toward a model of cognitive insight in first-episode psychosis: verbal memory and hippocampal structure. *Schizophr Bull*, 36(5), 1040-1049. doi:10.1093/schbul/sbp015
- Cassidy, C. M., Norman, R., Manchanda, R., Schmitz, N., & Malla, A. (2010). Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophr Bull*, 36(5), 1001-1008. doi:10.1093/schbul/sbp007
- Chang, W. C., Ming Hui, C. L., Yan Wong, G. H., Wa Chan, S. K., Ming Lee, E. H., & Hai Chen, E. Y. (2013). Symptomatic remission and cognitive impairment in first-episode schizophrenia: a prospective 3-year follow-up study. *J Clin Psychiatry*, 74(11), e1046-1053. doi:10.4088/JCP.13m08355
- Ciudad, A., Alvarez, E., Bobes, J., San, L., Polavieja, P., & Gilaberte, I. (2009). Remission in schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study. *Schizophr Res*, 108(1-3), 214-222.
- Cohen, A. S., & Docherty, N. M. (2005). Symptom-oriented versus syndrome approaches to resolving heterogeneity of neuropsychological functioning in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17(3), 384-390.
- Collie, A., Darby, D., & Maruff, P. (2001). Computerised cognitive assessment of athletes with sports related head injury. *Br J Sports Med*, 35(5), 297-302.
- Collie, A., Maruff, P., Darby, D. G., & McStephen, M. (2003). The effects of practice on the cognitive test performance of neurologically normal individuals assessed at brief test-retest intervals. *J Int Neuropsychol Soc*, 9(3), 419-428.
- Collie, A., Maruff, P., Shafiq-Antonacci, R., Smith, M., Hallup, M., Schofield, P. R., . . . Currie, J. (2001). Memory decline in healthy older people: implications for identifying mild cognitive impairment. *Neurology*, 56(11), 1533-1538.

- Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W. W., Keefe, R. S., . . . Kahn, R. S. (2009). Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*, 166(6), 675-682. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08060806
- de Bartolomeis, A., Balletta, R., Giordano, S., Buonaguro, E. F., Latte, G., & Iasevoli, F. (2013). Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses. *Psychiatry Res*, 210(2), 387-395. doi:10.1016/j.psychres.2013.06.042
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64(5), 532-542. doi:10.1001/archpsyc.64.5.532
- Dominguez Mde, G., Viechtbauer, W., Simons, C. J., van Os, J., & Krabbendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological bulletin*, 135(1), 157-171. doi:10.1037/a0014415
- Eberhard, J., Levander, S., & Lindstrom, E. (2009a). Remission in schizophrenia: analysis in a naturalistic setting. *Comprehensive psychiatry*, 50(3), 200-208. doi:10.1016/j.comppsy.2008.08.010
- Eberhard, J., Levander, S., & Lindstrom, E. (2009b). Remission in schizophrenia: analysis in a naturalistic setting. *Compr Psychiatry*, 50(3), 200-208.
- Ellison, M. L., Anthony, W. A., Sheets, J. L., Dodds, W., Barker, W. J., Massaro, J., & Wewiorski, N. J. (2002). The integration of psychiatric rehabilitation services in behavioral health care structures: a state example. *The journal of behavioral health services & research*, 29(4), 381-393.
- Emsley, R., Oosthuizen, P., Koen, L., Niehaus, D. J., Medori, R., & Rabinowitz, J. (2008). Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting

- injection. *Int Clin Psychopharmacol*, 23(6), 325-331. doi:10.1097/YIC.0b013e32830c2042
- Fett, A. K., Viechtbauer, W., Dominguez, M. D., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(3), 573-588. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.07.001
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1998). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P & SCID-I/NP), Version 2*. New York: New York Psychiatric Institute, Biometrics Research.
- Forbes, F., Galletly, C., Liu, D., Tyllis, P., & Clark, C. R. (2012). Assessing cognition in schizophrenia: a comparison of clinician and computerized test administration. *Applied neuropsychology. Adult*, 19(1), 9-15. doi:10.1080/09084282.2011.595459
- Friedman, J. I., Harvey, P. D., Coleman, T., Moriarty, P. J., Bowie, C., Parrella, M., . . . Davis, K. L. (2001). Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Psychiatry*, 158(9), 1441-1448.
- Gaebel, W., Riesbeck, M., Wolwer, W., Klimke, A., Eickhoff, M., von Wilmsdorff, M., . . . Moller, H. J. (2013). Rates and predictors of remission in first-episode schizophrenia within 1 year of antipsychotic maintenance treatment. Results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *Schizophr Res*. doi:10.1016/j.schres.2013.04.012
- Ganguli, R., & Brar, J. S. (1992). Generalizability of first-episode studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 18(3), 463-469.
- Gold, J. M. (2004). Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res*, 72(1), 21-28. doi:10.1016/j.schres.2004.09.008
- Granholm, E., Auslander, L. A., Gottlieb, J. D., McQuaid, J. R., & McClure, F. S. (2006). Therapeutic factors contributing to change in cognitive-behavioral group therapy for older persons with schizophrenia. *Journal of Contemporary Psychotherapy*, 36(1), 31-41.

- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153(3), 321-330.
- Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 16(10), 620-631. doi:10.1038/nrn4005
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26(1), 119-136.
- Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (2004). The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr Res*, 72(1), 1-3.
- Grootens, K. P., Vermeeren, L., Verkes, R. J., Buitelaar, J. K., Sabbe, B. G., van Veelen, N., . . . Hulstijn, W. (2009). Psychomotor planning is deficient in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res*, 107(2-3), 294-302. doi:10.1016/j.schres.2008.09.032
- Grynszpan, O., Perbal, S., Pelissolo, A., Fossati, P., Jouvent, R., Dubal, S., & Perez-Diaz, F. (2011). Efficacy and specificity of computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: a meta-analytical study. *Psychol Med*, 41(1), 163-173.
- Harvey, P. D., & Keefe, R. S. (2001). Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 158(2), 176-184.
- Harvey, P. D., Putnam, K. M., Davidson, M., Kahn, R. S., Powchik, P., McQueeney, R., . . . Davis, K. L. (1991). Brief neuroleptic discontinuation and clinical symptoms in Kraepelinian and non-Kraepelinian chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, 38(3), 285-292.
- Hedman, A. M., van Haren, N. E., van Baal, C. G., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2013). IQ change over time in schizophrenia and healthy individuals: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 146(1-3), 201-208. doi:10.1016/j.schres.2013.01.027
- Heinrichs, R. W., Ammari, N., Miles, A. A., & McDermid Vaz, S. (2010). Cognitive performance and functional competence as predictors of community

- independence in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 36(2), 381-387. doi:10.1093/schbul/sbn095
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426-445.
- Helldin, L., Kane, J. M., Karilampi, U., Norlander, T., & Archer, T. (2006). Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 40(8), 738-745. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.07.005
- Hill, S. K., Reilly, J. L., Harris, M. S., Rosen, C., Marvin, R. W., Deleon, O., & Sweeney, J. A. (2009). A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophr Res*, 113(2-3), 167-175. doi:10.1016/j.schres.2009.04.020
- Hofer, A., Bodner, T., Kaufmann, A., Kemmler, G., Mattarei, U., Pfaffenberger, N. M., . . . Fleischhacker, W. W. (2011a). Symptomatic remission and neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. *Psychological medicine*, 41(10), 2131-2139. doi:10.1017/S0033291711000353
- Hofer, A., Bodner, T., Kaufmann, A., Kemmler, G., Mattarei, U., Pfaffenberger, N. M., . . . Fleischhacker, W. W. (2011b). Symptomatic remission and neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. *Psychol Med*, 41(10), 2131-2139. doi:10.1017/S0033291711000353
- Hoff, A. L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., & DeLisi, L. E. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156(9), 1336-1341.
- Hogarty, G. E., Flesher, S., Ulrich, R., Carter, M., Greenwald, D., Pogue-Geile, M., . . . Zoretich, R. (2004). Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. *Arch Gen Psychiatry*, 61(9), 866-876. doi:10.1001/archpsyc.61.9.866
- Hollingshead, A. (1965). *Two-factor index of social position*. New Haven, CN: Yale University Press.

- Irani, F., Brensinger, C. M., Richard, J., Calkins, M. E., Moberg, P. J., Bilker, W., . . . Gur, R. C. (2012). Computerized neurocognitive test performance in schizophrenia: a lifespan analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*, 20(1), 41-52. doi:10.1097/JGP.0b013e3182051a7d
- Jensen, B., Regier, L.D. (Ed.) (2010). *Drug Comparison Charts* (7th Edition ed.). Saskatoon, Saskatchewan: RxFiles Academic Detailing Program.
- Joober, R., Rouleau, G. A., Lal, S., Dixon, M., O'Driscoll, G., Palmour, R., . . . Benkelfat, C. (2002). Neuropsychological impairments in neuroleptic-responder vs. -nonresponder schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophr Res*, 53(3), 229-238.
- Kay, S., Fiszbein, A., Opler, L. . (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(2), 261-276.
- Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M., . . . Lieberman, J. A. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, 64(6), 633-647. doi:10.1001/archpsyc.64.6.633
- Keefe, R. S., Fox, K. H., Harvey, P. D., Cucchiaro, J., Siu, C., & Loebel, A. (2011). Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophr Res*, 125(2-3), 161-168.
- Keefe, R. S., Meltzer, H. A., Dgetluck, N., Gawryl, M., Koenig, G., Moebius, H. J., . . . Hilt, D. C. (2015). Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Encenicline, an alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, as a Treatment for Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 40(13), 3053-3060. doi:10.1038/npp.2015.176
- Keshavan, M. S., & Hogarty, G. E. (1999). Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Development and psychopathology*, 11(3), 525-543.
- Keshavan, M. S., & Schooler, N. R. (1992). First-episode studies in schizophrenia: criteria and characterization. *Schizophr Bull*, 18(3), 491-513.
- Kier, E. L., Staib, L. H., Davis, L. M., & Bronen, R. A. (2004). MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus,

- inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. *American Journal of Neuroradiology*, 25(5), 677-691.
- Kirch, D. G., Keith, S. J., & Matthews, S. M. (1992). Research on first-episode psychosis: report on a National Institute of Mental Health Workshop. *Schizophr Bull*, 18(2), 179-184.
- Krieger, S., Lis, S., & Gallhofer, B. (2001). Cognitive subprocesses and schizophrenia. A. Reaction-time decomposition. *Acta Psychiatr Scand*, 104(s408), 18-27.
- Kurtz, M. M. (2005). Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res*, 74(1), 15-26. doi:10.1016/j.schres.2004.07.005
- Lees, J., Applegate, E., Emsley, R., Lewis, S., Michalopoulou, P., Collier, T., . . . Drake, R. J. (2015). Calibration and cross-validation of MCCB and CogState in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(21-22), 3873-3882. doi:10.1007/s00213-015-3960-8
- Leifker, F. R., Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2009). Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: the influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Schizophr Res*, 115(1), 82-87. doi:10.1016/j.schres.2009.09.004
- Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C. R. (2014). Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 59(1), 5-12.
- Lepage, M., Buchy, L., Bodnar, M., Bertrand, M. C., Joobar, R., & Malla, A. (2008). Cognitive insight and verbal memory in first episode of psychosis. *Eur Psychiatry*, 23(5), 368-374. doi:10.1016/j.eurpsy.2008.02.003
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M. X., Woods, S. W., & Davis, J. M. (2014). Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophr Bull*, 40(2), 314-326. doi:10.1093/schbul/sbu001

- Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379(9831), 2063-2071. doi:10.1016/S0140-6736(12)60239-6
- Li, C. T., Su, T. P., Chou, Y. H., Lee, Y. C., Liu, M. E., Ku, H. L., . . . Bai, Y. M. (2010). Symptomatic resolution among Chinese patients with schizophrenia and associated factors. *J Formos Med Assoc*, 109(5), 378-388. doi:10.1016/S0929-6646(10)60066-6
- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry Suppl*, 151(2), 145-151.
- Luck, D., Buchy, L., Czechowska, Y., Bodnar, M., Pike, G. B., Campbell, J. S., . . . Lepage, M. (2011). Fronto-temporal disconnectivity and clinical short-term outcome in first episode psychosis: a DTI-tractography study. *J Psychiatr Res*, 45(3), 369-377. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.07.007
- Lysaker, P. H., Vohs, J., Hillis, J. D., Kukla, M., Popolo, R., Salvatore, G., & Dimaggio, G. (2013). Poor insight into schizophrenia: contributing factors, consequences and emerging treatment approaches. *Expert Rev Neurother*, 13(7), 785-793.
- Malla, A., Norman, R., McLean, T., Scholten, D., & Townsend, L. (2003). A Canadian programme for early intervention in non-affective psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 37(4), 407-413.
- Malla, A., Norman, R., Schmitz, N., Manchanda, R., Bechard-Evans, L., Takhar, J., & Haricharan, R. (2006). Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study. *Psychol Med*, 36(5), 649-658.
- Malla, A. K., Norman, R. M., Williamson, P., Cortese, L., & Diaz, F. (1993). Three syndrome concept of schizophrenia: a factor analytic study. *Schizophr Res*, 10(2), 143-150.
- Maruff, P., Thomas, E., Cysique, L., Brew, B., Collie, A., Snyder, P., & Pietrzak, R. H. (2009). Validity of the CogState brief battery: relationship to standardized tests and sensitivity to cognitive impairment in mild traumatic brain injury,

- schizophrenia, and AIDS dementia complex. *Arch Clin Neuropsychol*, 24(2), 165-178.
- McGorry, P. D., Killackey, E., & Yung, A. R. (2007). Early intervention in psychotic disorders: detection and treatment of the first episode and the critical early stages. *Med J Aust*, 187(7 Suppl), S8-10.
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzler, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164(12), 1791-1802.
- Medalia, A., & Lim, R. (2004). Treatment of cognitive dysfunction in psychiatric disorders. *Journal of psychiatric practice*, 10(1), 17-25.
- Medalia, A., Revheim, N., & Herlands, T. (2009). *Cognitive Remediation for Psychological Disorders : Therapist Guide*. New York: Oxford University Press.
- Medalia, A., & Richardson, R. (2005). What predicts a good response to cognitive remediation interventions? *Schizophr Bull*, 31(4), 942-953.
- Medalia, A., & Saperstein, A. M. (2013). Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? *Curr Opin Psychiatry*, 26(2), 151-157. doi:10.1097/YCO.0b013e32835dcabd4
- Medalia, A., & Thysen, J. (2008). Insight into neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34(6), 1221-1230. doi:10.1093/schbul/sbm144
- Meesters, P. D., Comijs, H. C., de Haan, L., Smit, J. H., Eikelenboom, P., Beekman, A. T., & Stek, M. L. (2011). Symptomatic remission and associated factors in a catchment area based population of older patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 126(1-3), 237-244. doi:10.1016/j.schres.2010.09.003
- Meesters, P. D., Schouws, S., Stek, M., de Haan, L., Smit, J., Eikelenboom, P., . . . Comijs, H. (2013). Cognitive impairment in late life schizophrenia and bipolar I disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*, 28(1), 82-90. doi:10.1002/gps.3793

- Meltzer, H. Y., & Massey, B. W. (2011). The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Current opinion in pharmacology*, 11(1), 59-67. doi:10.1016/j.coph.2011.02.007
- Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121 (Pt 6), 1013-1052.
- Mielke, M. M., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Machulda, M. M., Knopman, D. S., . . . Petersen, R. C. (2014). Independent comparison of CogState computerized testing and a standard cognitive battery with neuroimaging. *Alzheimers Dement*, 10(6), 779-789. doi:10.1016/j.jalz.2014.09.001
- Mishara, A. L., & Goldberg, T. E. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*, 55(10), 1013-1022. doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.027
- Montreuil, T., Bodnar, M., Bertrand, M. C., Malla, A. K., Joobar, R., & Lepage, M. (2010). Social cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 4(2), 105-114. doi:10.3371/CSRP.4.2.2
- Nair, A., Palmer, E. C., Aleman, A., & David, A. S. (2014). Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 152(1), 191-200.
- Nair, A., Palmer, E. C., Aleman, A., & David, A. S. (2014). Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 152(1), 191-200. doi:10.1016/j.schres.2013.11.033
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, 72(1), 29-39.
- O'Grada, C., & Dinan, T. (2007). Executive function in schizophrenia: what impact do antipsychotics have? *Hum Psychopharmacol*, 22(6), 397-406. doi:10.1002/hup.861

- O'Sullivan, M., & Guilford, J. P. (1976). *Four factor tests of social intelligence (behavioral cognition): Manual of instructions and interpretations*: Sheridan Psychological Services Orange, CA.
- Oorschot, M., Lataster, T., Thewissen, V., Lardinois, M., van Os, J., Delespaul, P. A., & Myin-Germeys, I. (2012). Symptomatic remission in psychosis and real-life functioning. *Br J Psychiatry*, 201(3), 215-220. doi:10.1192/bjp.bp.111.104414
- Paquin, K., Wilson, A. L., Cellard, C., Lecomte, T., & Potvin, S. (2014). A systematic review on improving cognition in schizophrenia: which is the more commonly used type of training, practice or strategy learning? *BMC Psychiatry*, 14, 139. doi:10.1186/1471-244X-14-139
- Pelletier, M., Achim, A. M., Montoya, A., Lal, S., & Lepage, M. (2005). Cognitive and clinical moderators of recognition memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 74(2), 233-252.
- Perivoliotis, D., Grant, P. M., Peters, E. R., Ison, R., Kuipers, E., & Beck, A. T. (2010). Cognitive insight predicts favorable outcome in cognitive behavioral therapy for psychosis. *Psychosis*, 2(1), 23-33.
- Pietrzak, R. H., Olver, J., Norman, T., Piskulic, D., Maruff, P., & Snyder, P. J. (2009). A comparison of the CogState Schizophrenia Battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 31(7), 848-859.
- Pietrzak, R. H., Snyder, P. J., Jackson, C. E., Olver, J., Norman, T., Piskulic, D., & Maruff, P. (2009). Stability of cognitive impairment in chronic schizophrenia over brief and intermediate re-test intervals. *Hum Psychopharmacol*, 24(2), 113-121.
- Premkumar, P., Peters, E. R., Fannon, D., Anilkumar, A. P., Kuipers, E., & Kumari, V. (2011). Coping styles predict responsiveness to cognitive behaviour therapy in psychosis. *Psychiatry Res*, 187(3), 354-362. doi:10.1016/j.psychres.2010.12.029

- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S., Murray, R. M., . . . Moffitt, T. E. (2010). Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry*, 167(2), 160-169. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09040574
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test: Manual for Administration and Scoring*.: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Ritsner, M. S., Blumenkrantz, H., Dubinsky, T., & Dwolatzky, T. (2006). The detection of neurocognitive decline in schizophrenia using the Mindstreams Computerized Cognitive Test Battery. *Schizophr Res*, 82(1), 39-49.
- Rund, B. R., Melle, I., Friis, S., Johannessen, J. O., Larsen, T. K., Midbøe, L. J., . . . McGlashan, T. (2007). The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophrenia Research*, 91(1-3), 132-140. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2006.11.030>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2(5), e141. doi:10.1371/journal.pmed.0020141
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res*, 150(1), 42-50. doi:10.1016/j.schres.2013.07.009
- Schmidt, S. J., Mueller, D. R., & Roder, V. (2011). Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr Bull*, 37 Suppl 2, S41-54. doi:10.1093/schbul/sbr079
- Seaton, B. E., Goldstein, G., & Allen, D. N. (2001a). Sources of heterogeneity in schizophrenia: the role of neuropsychological functioning. *Neuropsychology review*, 11(1), 45-67.
- Seaton, B. E., Goldstein, G., & Allen, D. N. (2001b). Sources of heterogeneity in schizophrenia: the role of neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev*, 11(1), 45-67.

- Shah, J. N., Qureshi, S. U., Jawaaid, A., & Schulz, P. E. (2012). Is there evidence for late cognitive decline in chronic schizophrenia? *Psychiatr Q*, 83(2), 127-144. doi:10.1007/s11126-011-9189-8
- Shamsi, S., Lau, A., Lencz, T., Burdick, K. E., DeRosse, P., Brenner, R., . . . Malhotra, A. K. (2011). Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophr Res*, 126(1-3), 257-264. doi:10.1016/j.schres.2010.08.007
- Silverstein, S. M., Jaeger, J., Donovan-Lepore, A. M., Wilkniss, S. M., Savitz, A., Malinovsky, I., . . . Dent, G. (2010). A comparative study of the MATRICS and IntegNeuro cognitive assessment batteries. *J Clin Exp Neuropsychol*, 32(9), 937-952. doi:10.1080/13803391003596496
- Snyder, P. J., Jackson, C. E., Piskulic, D., Olver, J., Norman, T., & Maruff, P. (2008). Spatial working memory and problem solving in schizophrenia: the effect of symptom stabilization with atypical antipsychotic medication. *Psychiatry Res*, 160(3), 316-326.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Tolman, A. W., & Kurtz, M. M. (2012). Neurocognitive predictors of objective and subjective quality of life in individuals with schizophrenia: a meta-analytic investigation. *Schizophr Bull*, 38(2), 304-315.
- Turner, D. T., van der Gaag, M., Karyotaki, E., & Cuijpers, P. (2014). Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry*, 171(5), 523-538. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13081159
- Van der Elst, W., Van Boxtel, M. P., Van Breukelen, G. J., & Jolles, J. (2006). The Stroop Color-Word Test influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment*, 13(1), 62-79.
- Ventura, J., Subotnik, K. L., Guzik, L. H., Helleman, G. S., Gitlin, M. J., Wood, R. C., & Nuechterlein, K. H. (2011). Remission and recovery during the first outpatient year of the early course of schizophrenia. *Schizophr Res*, 132(1), 18-23. doi:10.1016/j.schres.2011.06.025

- Verdoux, H., Liraud, F., Assens, F., Abalan, F., & van Os, J. (2002). Social and clinical consequences of cognitive deficits in early psychosis: a two-year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res*, 56(1-2), 149-159.
- Vita, A., Barlati, S., Bellani, M., & Brambilla, P. (2014). Cognitive remediation in schizophrenia: background, techniques, evidence of efficacy and perspectives. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 23(1), 21-25. doi:10.1017/S2045796013000541
- Vita, A., Deste, G., De Peri, L., Barlati, S., Poli, R., Cesana, B. M., & Sacchetti, E. (2013). Predictors of cognitive and functional improvement and normalization after cognitive remediation in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 150(1), 51-57. doi:10.1016/j.schres.2013.08.011
- Vreeker, A., van Bergen, A. H., & Kahn, R. S. (2015). Cognitive enhancing agents in schizophrenia and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25(7), 969-1002. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.04.014
- Walling, D., Marder, S. R., Kane, J., Fleischhacker, W. W., Keefe, R. S., Hosford, D. A., . . . Dunbar, G. C. (2016). Phase 2 Trial of an Alpha-7 Nicotinic Receptor Agonist (TC-5619) in Negative and Cognitive Symptoms of Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 42(2), 335-343. doi:10.1093/schbul/sbv072
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale* (3rd ed.). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale* (3rd ed.). New York: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (1st ed.). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 165(5), 579-587. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07081242
- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 64(6), 663-667.

- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), 663-667.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*, 168(5), 472-485. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060855
- Yoshida, T., Suga, M., Arima, K., Muranaka, Y., Tanaka, T., Eguchi, S., . . . Hashimoto, K. (2011). Criterion and construct validity of the CogState Schizophrenia Battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS One*, 6(5), e20469. doi:10.1371/journal.pone.0020469
- Yuen, E. Y., Li, X., Wei, J., Horiguchi, M., Meltzer, H. Y., & Yan, Z. (2011). The Novel Antipsychotic Drug Lurasidone Enhances NMDA Receptor-Mediated Synaptic Responses. *Molecular pharmacology*. doi:10.1124/mol.111.076141
- Yun da, Y., Hwang, S. S., Kim, Y., Lee, Y. H., Kim, Y. S., & Jung, H. Y. (2011a). Impairments in executive functioning in patients with remitted and non-remitted schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(4), 1148-1154. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.03.018
- Yun da, Y., Hwang, S. S., Kim, Y., Lee, Y. H., Kim, Y. S., & Jung, H. Y. (2011b). Impairments in executive functioning in patients with remitted and non-remitted schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 35(4), 1148-1154. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.03.018

APPENDICE A

Certificat d'éthique des études 1 et 2



Faculty of Medicine
3655 Promenade Sir William Osler #633

Faculté de médecine
3655, Promenade Sir William Osler #633

Fax/Télécopieur: (514) 398-3870
Tél/Tel: (514) 398-3124

February 9, 2016

Dr. Martin Lepage
Brain Imaging Group
Douglas Mental Health Institute
Pavilion FBC, Room F-1133
6875 Boulevard Lasalle
Verdun QC H4H 1R3

RE: IRB Study Number A02-M27-09B
Montreal early psychosis and neuroimaging study (MEPANS)

Dear Dr. Lepage,

We are writing in response to your request for continuing review for the above-mentioned study.

The progress report was reviewed and we are pleased to inform you that full Board re-approval for the study was provided on February 8, 2016, valid from **February 22, 2016 to February 21, 2017**. The certification of annual renewal has been enclosed.

The Investigator is reminded of the requirement to report all IRB approved protocol and consent form modifications to the Research Ethics Offices (REOs) for the participating hospital sites. Please contact the individual hospital REOs for instructions on how to proceed. Research funds may be withheld, and/or the study's data may be revoked for failing to comply with this requirement.

Should any modification or unanticipated development occur prior to the next review, please notify the IRB promptly.

Regards,

Roberta Palmour, PhD
Chair
Institutional Review Board

cc: Ms. K. Blagrove – JGH
Ms. É. Campeau- DH/REB
A02-M27-09B

APPENDICE B

Formulaires de consentement des études 1 et 2



DÉCLARATION DE CONSENTEMENT - PATIENT
INSTITUT UNIVERSITAIRE EN SANTÉ MENTALE DOUGLAS
Centre de recherche Douglas

1. TITRE DU PROJET :

Étude de la psychose au stade précoce et d'imagerie cérébrale de Montréal

CHERCHEURS:

Chercheurs responsables: Mallar Chakravarty Ph.D., Martin Lepage Ph.D., Ashok Malla M.D.

Co-chercheurs: Srividya Iyer, Ph.D., Ridha Joobar M.D., PhD, Jamie Near Ph.D. Jens Pruessner Ph.D., Norbert Schmitz, Ph.D.

2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Nous menons cette étude afin de mieux comprendre les changements dans le cerveau chez des individus vivant un premier épisode psychotique. Pour examiner ces changements dans le cerveau, nous utilisons une technique d'imagerie cérébrale qui s'appelle l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ensuite, nous comparons les volumes des régions spécifiques du cerveau des participants ayant un premier épisode psychotique à ceux des sujets témoins en bonne santé. De plus, nous tentons de mieux comprendre les facteurs qui influencent et déterminent ces changements.

3. PROCÉDURE

Suite à la procédure de triage, vous serez invité à participer à une séance d'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui durera environ une heure au Centre d'imagerie cérébrale de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas. Vous serez soumis à une série de 3 scans IRM. L'imagerie par résonance magnétique est une technique non invasive, ce qui veut dire qu'elle n'implique pas d'outils qui transpercent la peau ou qui s'insèrent physiquement dans le corps. Elle utilise un champ magnétique et des ondes de radiofréquence pour visualiser le cerveau. Une fois dans le scanner, on vous demandera de rester entièrement immobile pendant la séance. Vous pourrez fermer vos yeux et essayer de relaxer. Afin de vous aider à ne pas bouger votre tête, elle sera maintenue en place à l'aide de coussins qui pourront être enlevés en tout temps.

L'appareil d'IRM fait beaucoup de bruit. Afin de réduire le bruit, nous vous fournirons des bouchons pour les oreilles. Vous serez en communication constante avec le technicien et l'expérimentateur durant la séance. Finalement, nous vous donnerons une sonnette d'urgence au cas où vous ne vous sentiriez pas bien et deviez arrêter le scan – ce que vous pouvez faire en tout temps.

De plus, vous remplirez des questionnaires cliniques avant ou après le scan.

Une fois que votre suivi au PEPP sera complété, nous pourrions vous demander de compléter une évaluation clinique formelle qui sera semblable à celles que vous avez faites pendant votre suivi au PEPP. Cette évaluation durera environ 45 minutes. L'évaluateur vous posera des

questions concernant vos expériences au cours des mois précédents afin de mieux comprendre ce que vous avez vécu.

4. CRITÈRES D'EXCLUSION POUR L'IRM

Si l'un de ces items s'applique à vous, vous ne pouvez pas participer à cette étude:

- Stimulateur cardiaque
- Clip d'anévrisme
- Clip cardiaque ou vasculaire
- Valve prothétique
- Prothèses métalliques
- Grossesse
- Claustrophobie aiguë
- Fragments de métaux dans le corps
- Timbre transdermique (Doit être retiré avant la séance d'IRM. Nous vous conseillons d'apporter un timbre de remplacement pour la fin de la séance.)

5. ASPECT LONGITUDINAL DE L'ÉTUDE PROPOSÉE

Suivant cette première séance d'imagerie cérébrale, vous serez invité à participer à l'étude à trois autres occasions, soit dans un an, dans deux ans et dans trois à six ans. La procédure des quatre séances sera très similaire.

6. AVANTAGES ASSOCIÉS AU PROJET DE RECHERCHE

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un test, pas un traitement. En tant que tel, elle ne procure aucun avantage personnel aux participants de ce projet de recherche. Cependant, les résultats de l'étude pourraient aider à l'avancement des connaissances du domaine qui pourraient influencer les pratiques cliniques et vous aurez joué un rôle-clé dans cela.

7. RISQUES ASSOCIÉS AU PROJET DE RECHERCHE

Durant cette étude, vous serez exposé à un puissant champ magnétique et à des ondes radio. Toutefois, à long terme, aucun effet secondaire négatif n'a été observé à ce jour pour ce type de protocole. Tel que mentionné précédemment, la résonance magnétique est très bruyante et vous recevrez des bouchons pour les oreilles pour réduire le bruit. Les objets métalliques peuvent être attirés avec grande force par le champ magnétique. On vous demandera de retirer ces objets de votre corps et de vos vêtements avant la séance. Certaines personnes peuvent éprouver de l'anxiété ou de l'angoisse causés par la claustrophobie (la peur des endroits clos) lorsqu'elles sont dans la machine d'IRM. La machine d'IRM est équipée d'une sonnette d'urgence que vous pouvez utiliser pour arrêter la séance si vous ressentez des symptômes de claustrophobie.

8. EFFETS DE VOTRE PARTICIPATION

L'imagerie par résonance magnétique ne nuit à aucun traitement ou autre test diagnostic.

9. CARACTÈRE CONFIDENTIEL DE L'ÉTUDE

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans vos dossiers médicaux concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats recueillis durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements

tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique. Dans le cadre de ce projet, nous aurons besoin d'avoir accès aux informations contenues dans votre dossier médical de l'Institut Douglas ou d'une autre institution où vous êtes suivi. Nous devons confirmer votre diagnostic, votre médication actuelle ainsi que vos hospitalisations précédentes et leurs durées.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Les renseignements recueillis sur papier seront placés dans un classeur verrouillé dans le bureau de la coordonnatrice de recherche au Centre de recherche du Douglas. Les fichiers électroniques seront gardés sur des ordinateurs protégés par un mot de passe et un pare-feu. Les chercheurs de l'étude, la coordonnatrice de recherche et les étudiants gradués qui feront les analyses peuvent accéder aux données de cette étude. Les données de cette étude seront conservées jusqu'à 5 ans après la dernière publication de résultats et puis seront anonymisées, ce qui signifie qu'il sera impossible de relier vos données à vous.

Aucune information personnelle ne sera dévoilée à une tierce personne sans votre autorisation écrite. Par contre, le Comité d'éthique du Centre de recherche Douglas, les agents de l'Assurance de la qualité autorisés par ce dernier et le Comité de révision institutionnel de la Faculté de Médecine (Université McGill) peuvent accéder aux données de recherche.

10. DÉCOUVERTES FORTUITES

Les images obtenues par l'IRM sont effectuées à des fins de recherche et ne seront pas examinées de façon clinique. Toute découverte fortuite concernant votre santé vous sera communiquée et, à votre demande, sera aussi communiquée à votre médecin.

11. INTERRUPTION DE L'ÉTUDE PAR L'EXPÉRIMENTATEUR

À tout moment durant l'étude, l'expérimentateur a le droit d'y mettre fin pour des raisons scientifiques ou autres.

12. POSSIBILITÉ DE RETRAIT

Votre participation à cette étude se fait sur une base volontaire et vous pouvez retirer votre consentement à tout moment, y compris durant son déroulement. La participation aux séances futures d'IRM se fait sur une base volontaire. Votre participation aujourd'hui ne vous oblige pas à accepter les prochaines séances d'IRM. Si vous refusez ou si vous décidez de vous retirer de l'étude plus tard, ceci n'entraînera aucune pénalité ou perte de bénéfice qui vous serait dû.

13. COMPENSATION POUR PARTICIPATION À L'ÉTUDE

Après avoir complété chaque séance de scan, vous recevrez \$75 de compensation pour votre temps et inconfort.

Si nous vous demandons de compléter une évaluation clinique formelle après votre suivi au PEPP, vous recevrez \$30 de compensation pour votre temps et inconfort pour cette évaluation.

14. À QUI VOUS ADRESSER POUR DES RENSEIGNEMENTS ADDITIONNELS OU DES QUESTIONS À PROPOS DE L'ÉTUDE ?

Vous pouvez communiquer avec Dr Lepage au 514-761-6131 poste 4393. En cas d'urgence, veuillez téléphoner au 514-761-6131, extension 0. La téléphoniste se chargera de contacter l'un des chercheurs ou un membre de l'équipe de recherche.

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas au numéro suivant : 514-761-6131, poste 3287.

Vous pouvez demander à une personne de vous accompagner lors de l'étude pour vous aider à bien comprendre les procédures de recherche. Cette personne pourra aussi questionner l'équipe de recherche au sujet du protocole si vous le désirez. Cependant aucune information qui porte sur vous ou votre condition ne pourra être divulguée à cette personne à moins d'obtenir votre consentement.



Étude de la psychose au stade précoce et d'imagerie cérébrale de Montréal

DÉCLARATION DE CONSENTEMENT

Je ne renonce pas à mes droits légaux en signant ce formulaire de consentement. Je recevrai une copie de ce formulaire pour mes dossiers.

Je, soussigné(e) _____ atteste avoir pris connaissance de ce qui précède en présence de l'un des chercheurs suivants _____.

J'ai parfaitement compris les procédures, les avantages et les inconvénients de cette étude. Je consens volontairement à y participer.

Il est entendu par ailleurs que je peux demander des renseignements à propos de chaque examen avant ou après son déroulement, que je suis libre de me désister de ce protocole à tout moment si je le souhaite et que toute donnée me concernant restera confidentielle.

SIGNATURE _____
PARTICIPANT DATE

SIGNATURE _____
EXPÉRIMENTATEUR DATE _____



Étude de la psychose au stade précoce et d'imagerie cérébrale de Montréal

Autorisation de consultation du dossier médical

Nom: _____ #Dossier : _____

Date de naissance: ____/____/____ (jj/mm/aaaa)

Je, soussigné (e), _____, autorise l'assistant de recherche assigné à l'évaluation des dossiers de l'Institut Universitaire en Santé Mentale Douglas à consulter mon dossier médical dans le cadre de ma participation à la recherche intitulé: Étude de la psychose au stade précoce et d'imagerie cérébrale de Montréal.

La personne responsable de l'évaluation des dossiers vérifiera:

- 1) Mon éligibilité à participer à la recherche
- 2) La présence d'effets secondaires relatifs à ma prise de médicaments
- 3) La validité des informations obtenues à mon sujet dans le cadre de la recherche.

J'autorise la consultation de mon dossier médical par l'assistant de recherche assigné à l'évaluation des dossiers à l'Institut Universitaire en Santé Mentale Douglas.

Signature: _____

Signé le _____ (date), à _____ (ville)



DÉCLARATION DE CONSENTEMENT - CONTRÔLE
INSTITUT UNIVERSITAIRE EN SANTÉ MENTALE DOUGLAS
Centre de recherche Douglas

1. TITRE DU PROJET :

Étude de la psychose au stade précoce et d'imagerie cérébrale de Montréal

CHERCHEURS:

Chercheurs responsables: Mallar Chakravarty Ph.D., Martin Lepage Ph.D., Ashok Malla M.D.

Co-chercheurs: Srividya Iyer, Ph.D., Ridha Joober M.D., PhD, Jamie Near Ph.D. Jens Pruessner Ph.D., Norbert Schmitz, Ph.D.

2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Nous menons cette étude afin de mieux comprendre les changements dans le cerveau chez des individus vivant un premier épisode psychotique. Pour examiner ces changements dans le cerveau, nous utilisons une technique d'imagerie cérébrale qui s'appelle l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ensuite, nous comparons les volumes des régions spécifiques du cerveau des participants ayant un premier épisode psychotique à ceux des sujets témoins en bonne santé. De plus, nous tentons de mieux comprendre les facteurs qui influencent et déterminent ces changements.

3. PROCÉDURE

Suite à la procédure de triage, vous serez invité à participer à une séance d'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui durera environ une heure au Centre d'imagerie cérébrale de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas. Vous serez soumis à une série de 3 scans IRM. L'imagerie par résonance magnétique est une technique non invasive, ce qui veut dire qu'elle n'implique pas d'outils qui transpercent la peau ou qui s'insèrent physiquement dans le corps. Elle utilise un champ magnétique et des ondes de radiofréquence pour visualiser le cerveau. Une fois dans le scanner, on vous demandera de rester entièrement immobile pendant la séance. Vous pourrez fermer vos yeux et essayer de relaxer. Afin de vous aider à ne pas bouger votre tête, elle sera maintenue en place à l'aide de coussins qui pourront être enlevés en tout temps.

L'appareil d'IRM fait beaucoup de bruit. Afin de réduire le bruit, nous vous fournirons des bouchons pour les oreilles. Vous serez en communication constante avec le technicien et l'expérimentateur durant la séance. Finalement, nous vous donnerons une sonnette d'urgence au cas où vous ne vous sentiriez pas bien et deviez arrêter le scan – ce que vous pouvez faire en tout temps.

De plus, vous remplirez des questionnaires cliniques avant ou après le scan.

4. CRITÈRES D'EXCLUSION POUR L'IRM

Si l'un de ces items s'applique à vous, vous ne pouvez pas participer à cette étude:

- Stimulateur cardiaque

- Clip d'anévrisme
- Clip cardiaque ou vasculaire
- Valve prothétique
- Prothèses métalliques
- Grossesse
- Claustrophobie aigue
- Fragments de métaux dans le corps
- Timbre transdermique (Doit être retiré avant la séance d'IRM. Nous vous conseillons d'apporter un timbre de remplacement pour la fin de la séance.)

5. ASPECT LONGITUDINAL DE L'ÉTUDE PROPOSÉE

Suivant cette première séance d'imagerie cérébrale, vous serez invité à participer à l'étude à trois autres occasions, soit dans un an, dans deux ans et dans trois à six ans. La procédure des quatre séances sera très similaire.

6. AVANTAGES ASSOCIÉS AU PROJET DE RECHERCHE

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un test, pas un traitement. En tant que tel, elle ne procure aucun avantage personnel aux participants de ce projet de recherche. Cependant, les résultats de l'étude pourraient aider à l'avancement des connaissances du domaine qui pourraient influencer les pratiques cliniques et vous aurez joué un rôle-clé dans cela.

7. RISQUES ASSOCIÉS AU PROJET DE RECHERCHE

Durant cette étude, vous serez exposé à un puissant champ magnétique et à des ondes radio. Toutefois, à long terme, aucun effet secondaire négatif n'a été observé à ce jour pour ce type de protocole. Tel que mentionné précédemment, la résonance magnétique est très bruyante et vous recevrez des bouchons pour les oreilles pour réduire le bruit. Les objets métalliques peuvent être attirés avec grande force par le champ magnétique. On vous demandera de retirer ces objets de votre corps et de vos vêtements avant la séance. Certaines personnes peuvent éprouver de l'anxiété ou de l'angoisse causés par la claustrophobie (la peur des endroits clos) lorsqu'elles sont dans la machine d'IRM. La machine d'IRM est équipée d'une sonnette d'urgence que vous pouvez utiliser pour arrêter la séance si vous ressentez des symptômes de claustrophobie.

8. EFFETS DE VOTRE PARTICIPATION

L'imagerie par résonance magnétique ne nuit à aucun traitement ou autre test diagnostic.

9. CARACTÈRE CONFIDENTIEL DE L'ÉTUDE

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Les renseignements recueillis sur papier seront placés dans un classeur verrouillé dans le bureau de la coordonnatrice de recherche au Centre de recherche du Douglas. Les fichiers électroniques seront gardés sur des ordinateurs protégés par un mot de passe et un pare-feu. Les chercheurs de l'étude, la coordonnatrice de recherche et les étudiants gradués qui feront les analyses peuvent accéder aux données de cette étude. Les données de cette étude seront conservées jusqu'à 5 ans après la dernière publication de résultats et puis seront anonymisées, ce qui signifie qu'il sera impossible de relier vos données à vous.

Aucune information personnelle ne sera dévoilée à une tierce personne sans votre autorisation écrite. Par contre, le Comité d'éthique du Centre de recherche Douglas, les agents de l'Assurance de la qualité autorisés par ce dernier et le Comité de révision institutionnel de la Faculté de Médecine (Université McGill) peuvent accéder aux données de recherche.

10. DÉCOUVERTES FORTUITES

Les images obtenues par l'IRM sont effectuées à des fins de recherche et ne seront pas examinées de façon clinique. Toute découverte fortuite concernant votre santé vous sera communiquée et, à votre demande, sera aussi communiquée à votre médecin.

11. INTERRUPTION DE L'ÉTUDE PAR L'EXPÉRIMENTATEUR

À tout moment durant l'étude, l'expérimentateur a le droit d'y mettre fin pour des raisons scientifiques ou autres.

12. POSSIBILITÉ DE RETRAIT

Votre participation à cette étude se fait sur une base volontaire et vous pouvez retirer votre consentement à tout moment, y compris durant son déroulement. La participation aux séances futures d'IRM se fait sur une base volontaire. Votre participation aujourd'hui ne vous oblige pas à accepter les prochaines séances d'IRM. Si vous refusez ou si vous décidez de vous retirer de l'étude plus tard, ceci n'entraînera aucune pénalité ou perte de bénéfice qui vous serait dû.

13. COMPENSATION POUR PARTICIPATION À L'ÉTUDE

Après avoir complété chaque séance de scan, vous recevrez \$75 de compensation pour votre temps et inconvénient.

14. À QUI VOUS ADRESSER POUR DES RENSEIGNEMENTS ADDITIONNELS OU DES QUESTIONS À PROPOS DE L'ÉTUDE ?

Vous pouvez communiquer avec Dr Lepage au 514-761-6131 poste 4393. En cas d'urgence, veuillez téléphoner au 514-761-6131, extension 0. La téléphoniste se chargera de contacter l'un des chercheurs ou un membre de l'équipe de recherche.

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas au numéro suivant : 514-761-6131, poste 3287.

Vous pouvez demander à une personne de vous accompagner lors de l'étude pour vous aider à bien comprendre les procédures de recherche. Cette personne pourra aussi questionner l'équipe de recherche au sujet du protocole si vous le désirez. Cependant aucune information qui porte sur vous ou votre condition ne pourra être divulguée à cette personne à moins d'obtenir votre consentement.



Étude de la psychose au stade précoce et d'imagerie cérébrale de Montréal

DÉCLARATION DE CONSENTEMENT

Je ne renonce pas à mes droits légaux en signant ce formulaire de consentement. Je recevrai une copie de ce formulaire pour mes dossiers.

Je, soussigné(e) _____ atteste avoir pris connaissance de ce qui précède en présence de l'un des chercheurs suivants _____.

J'ai parfaitement compris les procédures, les avantages et les inconvénients de cette étude. Je consens volontairement à y participer.

Il est entendu par ailleurs que je peux demander des renseignements à propos de chaque examen avant ou après son déroulement, que je suis libre de me désister de ce protocole à tout moment si je le souhaite et que toute donnée me concernant restera confidentielle.

SIGNATURE _____ DATE _____
PARTICIPANT

SIGNATURE _____ DATE _____
EXPÉRIMENTATEUR

APPENDICE C

Certificat d'éthique de l'étude 3

SOIGNER.
DÉCOUVRIR.
ENSEIGNER.



CARING.
DISCOVERING.
TEACHING.

ELECTRONIC MAIL

May 26th, 2014

Dr. Martin Lepage
Researcher
Douglas Mental Health University Institute
F.B.C. Pavilion, Office F-1143

Protocol 11/40 Effects of computer-assisted cognitive remediation therapy in schizophrenia : A pilot study
Annual Renewal – Expedited Approval

Dear Dr. Lepage:

Thank you for submitting the annual renewal report for the above protocol. I have examined this report and found it satisfactory. As Chairperson, I therefore give expedited approval to this report since it is complete and it meets REB requirements.

This study is approved for a one-year period.

Thank you for your cooperation

Sincerely yours,

For: J. Bruno Debrulle, MD, Ph.D.
Chairperson
Douglas Institute Research Ethics Board
/éc



APPENDICE D

Formulaire de consentement de l'étude 3



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Il est important que vous compreniez bien toutes les informations contenues dans ce formulaire de consentement. N'hésitez pas à poser des questions s'il y a un mot ou une phrase que vous ne comprenez pas ou si une information n'est pas claire.

TITRE DU PROJET DE RECHERCHE

« Effets d'une thérapie de remédiation cognitive assistée par ordinateur en schizophrénie : Une étude préliminaire »

CHERCHEURS RESPONSABLES DU PROJET DE RECHERCHE

Chercheur principal : Dr Martin Lepage, Ph.D., Psychologue (Institut Universitaire en Santé Mentale Douglas, Département de Psychiatrie – Université McGill)

Les co-chercheurs sont:

- Dr Louis Bherer, Ph. D., Chercheur (Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal; Professeur Associé, Département de Psychologie - UQAM)
- Audrey Benoit, B.Sc., Étudiante au doctorat (Institut Universitaire en Santé Mentale Douglas – Centre de Recherche, Département Psychologie – UQAM)

NATURE ET OBJECTIF DU PROJET DE RECHERCHE

Nous vous invitons à participer à ce projet de recherche qui porte sur un traitement pour les difficultés cognitives en schizophrénie. Ce traitement se nomme thérapie de remédiation cognitive ou "TRC". Le projet de recherche a pour but de mesurer l'efficacité thérapeutique d'une intervention psychologique de groupe, d'une durée de 12 semaines, qui a été développée pour des personnes atteintes de schizophrénie. L'étude aura lieu à l'Institut Universitaire en Santé Mentale Douglas.

Prenez le temps de lire, de vous assurer que vous comprenez bien les renseignements qui suivent, avant d'accepter de participer à ce projet. Une fois que cette partie aura été complétée, vous pourrez alors considérer si vous désirez signer le formulaire d'information et de consentement. N'hésitez pas à poser toutes vos questions au chercheur responsable du projet. Vous pouvez également lui demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

Votre participation à cette étude est totalement volontaire et vous pouvez arrêter de participer à n'importe quel moment.

1. Chercheurs

Le chercheur principal est le Dr Martin Lepage, Ph. D., Psychologue (Institut Universitaire en Santé Mentale Douglas – Centre de Recherche, Département Psychiatrie - Université McGill).

2. Objectif de l'étude

Cette étude tente d'examiner l'utilité d'une intervention psychologique de groupe appelée thérapie de remédiation cognitive, ou TRC. La TRC est un type de thérapie dans lequel on utilise des activités sur ordinateur et dont le but est d'améliorer les habiletés cognitive telles que la mémoire ou l'attention par exemple. L'objectif principal du traitement est de voir si la TRC aide à améliorer les habiletés cognitives chez des personnes atteintes de schizophrénie pour ainsi améliorer leur fonctionnement quotidien et peut-être leurs symptômes psychotiques. Cette étude tentera d'évaluer quelles caractéristiques rendent la TRC plus efficace.

Ce type de psychothérapie est utilisé depuis plusieurs années et la présente étude examinera l'efficacité de ce traitement chez des personnes atteintes de schizophrénie. Si vous acceptez de participer, vous recevrez la TRC de groupe en plus du traitement habituel provenant de vos docteurs et intervenants.

Nous espérons recruter 16 patients suivis à l'Institut Universitaire en Santé Mentale Douglas.

3. Description du projet

Évaluation

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous contacterons pour un premier rendez-vous dans lequel : (1) nous discuterons de l'étude, répondrons à toutes les questions que vous pourriez avoir et signerons un formulaire de consentement écrit, et (2) vous rencontrerez un des chercheur qui vous posera des questions détaillées pour comprendre quels types de symptômes vous vivez et à quel niveau de sévérité. Cette première évaluation durera environ 2 heures. On vous donnera ensuite un 2^{ème} rendez-vous avec un des chercheur pour cette étude qui vous demandera de compléter différents exercices pour voir si il y a des habiletés cognitives pour lesquelles vous avez des difficultés et sur lesquelles vous pourriez travailler durant les sessions de TRC. Cette deuxième évaluation durera environ 2 heures. Si il se trouve que vos habiletés cognitives sont adéquates alors nous vous indiquerons que cette étude n'est pas appropriée pour vous. Vous aurez un dernier rendez-vous lorsque la thérapie sera terminée où vous referez certaines des évaluations qui ont été faites au début. Cette évaluation durera environ 3 heures. Si vous décidez de ne pas participer à l'étude, ces rendez-vous n'auront pas lieu. Vous pouvez vous retirer de l'étude (retirer votre consentement) à tout moment.

Intervention

Si vous acceptez de participer, on vous donnera l'heure et la date à laquelle la prochaine session de TRC aura lieu. Les sessions sont tenues deux fois par semaine et durent 1 heure à chaque fois, on vous demandera de compléter 24 heures de traitement au total (environ 12 semaines). Les groupes sont formés de 2 à 4 personnes. Après la dernière session, vous serez invité à compléter une évaluation de suivi d'environ 3 heures (avec possibilité de prendre des pauses). On vous posera des questions à propos de vos symptômes et on vous demandera de compléter des tâches cognitives pour voir si il y a eu une amélioration ou pas après la TRC.

Toutes les sessions de thérapie seront faites en groupe avec d'autres personnes qui éprouvent des

difficultés cognitives et seront menées par une thérapeute. Les groupes s'offriront en français ou en anglais. Vous pouvez choisir si vous préférez être dans le groupe en français ou en anglais.

Si vous êtes d'accord, les entrevues seront enregistrées (audio-vidéo) afin de s'assurer que la thérapie se déroule selon les règles. Parmi les enregistrements, on sélectionnera des cassettes au hasard et celles-ci seront écoutées par des thérapeutes du projet. Cet enregistrement servira au contrôle de la qualité des services offerts. Si vous n'êtes pas à l'aise avec le fait d'être enregistré, vous pouvez participer au projet et être libre de refuser l'enregistrement. Vous pourrez le mentionner à la fin du formulaire de consentement et/ou en faire part au thérapeute.

4. Participation

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de choisir si vous désirez participer à cette étude. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons. Vous pouvez mettre fin à votre participation en avisant le chercheur responsable du projet ou à l'un des membres du personnel du projet.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura pas de conséquences sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit. De plus, votre décision de vous retirer n'entraînera pas de conséquences sur votre relation avec le chercheur responsable du projet ni les autres intervenants.

Les chercheurs associés au projet de recherche peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement. Ceci pourrait se produire si de nouvelles informations indiquaient que votre participation au projet n'est plus dans votre meilleur intérêt. De plus, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives, on pourrait vous demander de cesser votre participation dans le projet.

5. Conflit (s) d'intérêts

Il n'existe aucun conflit d'intérêts associé à ce projet de recherche qui n'implique des cliniciens-chercheurs ni le centre de recherche.

6. Avantages

Il n'y a pas d'avantages à participer à cette étude. Il est possible que vous retiriez une satisfaction personnelle à participer à cette étude mais nous ne pouvons vous en assurer. Toutefois, votre participation à ce projet de recherche pourrait contribuer à aider de futurs participants, en raison des connaissances qui pourraient découler de cette étude.

7. Risques

En participant à cette recherche, vous ne courez aucun risque prévisible. Il n'y a pas de risques médicaux ni psychologiques importants qui sont associés à votre participation au projet de recherche. Cependant, il est possible que chez certains participants, certaines questions puissent raviver des émotions désagréables liées à une expérience passée. Vous êtes libre de ne pas répondre à une question que vous jugez gênante. Vous n'avez pas à vous justifier si vous choisissez de ne pas répondre. Nos thérapeutes sont qualifiés pour offrir une aide aux participants qui vivraient un inconfort. De plus, à tout moment, vous avez le droit de quitter la séance si vous êtes inconfortable. De plus, vous avez le droit de

poser des questions afin de partager vos inquiétudes.

8. Confidentialité

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans vos dossiers médicaux concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats recueillis durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrit dans le formulaire d'information et de consentement. Ces données seront conservées pendant 5 ans par le chercheur responsable. Si vous acceptez que les entrevues soient enregistrées, une fois que les entrevues vérifiées, les enregistrements audio seront détruits à l'intérieur de cinq ans suivant la fin de l'étude.

Les données pourront être publiées dans des revues scientifique ou faire l'objet de discussion scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

A des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que votre dossier médical pourront être consultés par une personne mandatée par le comité d'éthique de l'Institut Universitaire en Santé Mentale Douglas. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

A des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part maintenu par le chercheur responsable ou par l'établissement.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis, et les faire rectifier au besoin, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois votre participation terminée.

9. Indemnisation en cas de préjudice et droits de sujet de recherche

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit dû à votre participation au projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à ce projet, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les

chercheurs, les Instituts de recherche en santé du Canada ou l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

10. Compensation

Vous recevrez des cartes cadeaux (d'une valeur de 100\$) en compensation des frais encourus et des contraintes subies. Si vous vous retirez ou si vous êtes retiré du projet avant qu'il ne soit complété, vous recevrez un montant proportionnel à votre participation.

11. Qui puis-je appeler si j'ai des questions ou des difficultés?

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous éprouvez des difficultés à cause de votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur principal de ce projet, Dr Martin Lepage au 514-761-6131 ext. 4393 ou l'étudiante graduée impliquée dans le projet au 514-716-6131 ext. 3389.

Pour toute question sur vos droits à titre de participant à la recherche, vous pouvez communiquer avec l'Ombudsman de l'Institut Douglas au numéro suivant : 514-761-6131, ext. 3287.



DÉCLARATION DE CONSENTEMENT POUR PATIENTS

« Effets d'une thérapie de remédiation cognitive assistée par ordinateur en schizophrénie : Une étude préliminaire »

Martin Lepage PhD, Université McGill, Institut Universitaire en Santé Mentale Douglas
 Dr Louis Bherer, Ph. D., Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de
 Montréal; Professeur Associé, Département de Psychologie – UQÀM

Signature et engagement du sujet de recherche :

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées. Une copie signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement m'a été remise.

Nom et signature du participant

Date

Signature et engagement du représentant légal :

En ma qualité de représentant légal, j'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Après réflexion, j'accepte que la personne que je représente participe à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées. Une copie signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement m'a été remise.

Nom du sujet de recherche

Nom et signature du représentant légal (mandataire, tuteur, curateur) Date

Signature et engagement du chercheur du projet :

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche et au représentant légal (si applicable) les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée au sujet de recherche.

Nom et signature du chercheur responsable du projet de recherche

Date



AUTORISATION DE CONSULTATION DU DOSSIER MÉDICAL

Nom: _____ #Dossier: _____

Date de naissance: ____ / ____ / ____ (jj/mm/aaaa)

Je, soussigné (e), _____, autorise l'assistant de recherche assigné à l'évaluation des dossiers du Centre de Recherche de l'institut universitaire en santé mentale Douglas à consulter mon dossier médical dans le cadre de ma participation à la recherche intitulée : (titre de votre projet de recherche)

La personne responsable de l'évaluation des dossiers vérifiera:

- 1) Mon éligibilité à participer à la recherche
- 2) La présence d'effets secondaires relatifs à ma prise de médicaments
- 3) La validité des informations obtenues à mon sujet dans le cadre de la recherche.

J'autorise la consultation de mon dossier médical par l'assistant de recherche assigné à l'évaluation des dossiers au Centre de Recherche de l'institut universitaire en santé mentale Douglas.

Signature: _____

Signé le _____ (date), à _____ (ville)